

ANNEE 1981

N° 24

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU SYSTEME IMMUNITAIRE
DE L'ESPECE CAPRINE :
LA PRODUCTION D'ANTISERUMS
CHEZ LES CAPRINS

THESE

PRESENTEE

A L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD DE LYON

MEDECINE - PHARMACIE

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23 AVRIL 1981

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VETERINAIRE

PAR

HENRI LAVIROTTE

NE LE 10 SEPTEMBRE 1943 A VILLEFRANCHE EN BEAUJOLAIS RHONE



ANNEE 1981

N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU SYSTEME IMMUNITAIRE
DE L'ESPECE CAPRINE;
LA PRODUCTION D'ANTISERUMS
CHEZ LES CAPRINS

THESE

PRESENTEE

A L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD DE LYON

MEDECINE - PHARMACIE

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23 AVRIL 1981

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VETERINAIRE

PAR

HENRI LAVIROTTE

NE LE 10 SEPTEMBRE 1943 A VILLEFRANCHE EN BEAUJOLAIS -RHONE-



CERCLE BOURGELAT

ENVL



1.12.1950

ETAT DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT EN FONCTION A L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur : Professeur Ph. COTTEREAU

C H A I R E S	Professeurs	Professeurs sans chaire	Maîtres de conférences 11 postes	Maîtres Assistants Agrégés	Maîtres Assistants 20 postes	Assistants
Alimentation	-	M. JEAN-BLAIN	-	-	-	M. GRANCHER
Anatomie	M. BARONE	-	-	-	M. DENOIX	M. DELTOUR
Chirurgie	M. COULON	M. LE NIZOUANNEN	-	-	M. FAU	M. DULAC
Histologie - Anatomie pathologique	M. TISSEUR	M. CASTELLU	-	-	-	Mme GRANCHER GRANCHER
Hygiène et Industrie des aliments d'origine animale	M. CHANTECRELET	-	-	-	M. DEMONT	M. DROHICZY
Maladies contagieuses	M. JOUBERT	M. PRAVE	-	-	M. CHOMEL	M. DUCLOS
Parasitologie	M. EUZEBY	-	M. CEVREY	-	Mme CHAUVE	M. NGO TAN H
Pathologie générale - Microbiologie - Immunologie	M. OUDAR	-	M. RICHARD	-	M. EUZEBY	M. GUERIN
Pathologie médicale du bétail et des animaux de boucherie	M. COTTEREAU	-	Mme BRUGERE	-	-	M. THIN
Pathologie médicale des équidés et des carnivores	M. FONTAINE	M. LAPRAS	-	M. LECEAY	-	M. BOUVIER
Pathologie de la reproduction	M. BERTRAND	M. DESCHANIEL	-	-	Mme RACHAIL	M. PEPIN
Pharmacie-Toxicologie	M. LORQUE	-	M. KECK	-	M. JAUSSAUD	Mme PEPIN
Physiologie	M. BOST	M. BOIVIN	-	-	-	M. THIEDAULT
Physique-Chimie	M. DELATOUR	-	-	-	M. GARNIER	Mlle MARTIN
Zootéchnie	M. FROGET	-	M. FRANCK	-	Mlle COURSAT	-
C.F.T.S.V.	M. FLACHAT	-	-	-	-	-
	14	7	5	1	10	14

Maîtres Assistants : 20 postes budgétaires (15 postes "organiques" soit 1 par Chaire



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553407_0013

A Françoise et à nos enfants,

A mes parents,

A ma famille,

A mes amis,

A Monsieur le Professeur BERTOYE,

qui nous a fait le grand
honneur de présider notre
jury.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur OUDAR,

qui nous a orienté et suivi dans
notre travail, il nous a toujours
reçu avec bienveillance.

Hommages respectueux.

A Monsieur l'Agrégé RICHARD,

qui nous fait le très grand plaisir
de participer à notre jury.

Avec l'expression de notre amitié.

A Monsieur GUERIN,

ses conseils nous ont été très
précieux dans l'élaboration de la
première partie de ce travail.
Qu'il trouve ici le témoignage de
notre profonde gratitude.

A Monsieur TROUYEZ, Directeur Général
de la Société bio-MERIEUX ,

il nous a autorisé à faire état
des résultats que nous avons
obtenus dans le cadre de notre
activité.

Au personnel de bio-MERIEUX,
en particulier de l'animalerie.

Au service Documentation de IFFA-MERIEUX,
son aide nous a été très précieuse
dans la recherche des trop rares
références bibliographiques ayant
trait au sujet de ce travail.
Qu'il trouve ici le témoignage
de notre profonde gratitude.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : ORGANISATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE

A) SCHEMA GENERAL CHEZ LES MAMMIFERES SUPERIEURS

I) ORGANISATION GENERALE DU SYSTEME IMMUNITAIRE

1) Les éléments spécifiques

a) Les lymphocytes

b) Les immunoglobulines

2) Les éléments non spécifiques

3) Les organes lymphoïdes

a) Organes lymphoïdes centraux

b) Organes lymphoïdes périphériques

II) MECANISME DE LA REPOSE IMMUNE

B) ETAT DE NOS CONNAISSANCES SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE DE LA CHEVRE

I) ORGANES LYMPHOIDES ET LYMPHOCYTES

1) Organes lymphoïdes primaires

a) Thymus

b) Equivalents de la bourse de FABRICIUS

2) Organes lymphoïdes secondaires

a) Rate

b) Ganglions lymphatiques

c) Système lymphoïde associé au tube digestif

- Amygdales

- Plaques de PEYER

- Ganglions mésentériques

3) Les lymphocytes de la chèvre

II) IMMUNOGENESE

1) Réponse humorale

a) Les immunoglobulines

b) Cinétique des immunoglobulines dans la réponse
humorale

2) Réponse cellulaire

3) Coopération des lymphocytes dans la réponse immunitaire

III) IMMUNITE COLOSTRALE

1) La barrière placentaire

2) Les anticorps colostraux seuls éléments immunitaires
spécifiques transmissibles au jeune cabri

a) Nature et origine des anticorps colostraux

b) Passage des anticorps colostraux dans l'organisme
néonatal

- Conditions et intensité du passage

- Persistance de cette immunité passive

- Le conflit immunité passive - immunisation

DEUXIEME PARTIE : IMMUNISATION PASSIVE ET ACTIVE DES CAPRINS

A) IMMUNISATION PASSIVE

B) IMMUNISATION ACTIVE

I) PRINCIPES GENERAUX

II) LES DIFFERENTS TYPES DE VACCINS

1) à germes vivants, virulents ou modifiés

2) à germes tués ou inactivés

3) antitoxines

C) IMMUNISATION MIXTE

- séro-vaccination
- séro-infection

D) LES VACCINATIONS DES CAPRINS

- I) SENSIBILITE PARTICULIERE DE L'ESPECE
- II) LES PRINCIPAUX VACCINS DISPONIBLES EN FRANCE

TROISIEME PARTIE : LES CAPRINS PRODUCTEURS D'ANTISERUMS

A) PRINCIPES GENERAUX DE L'HYPER-IMMUNISATION

- I) LES RAISONS DU CHOIX DE L'ESPECE CAPRINE
- II) LES ANTISERUMS RECHERCHES
- III) LES ANTIGENES
- IV) LES METHODES D'IMMUNISATION ET DE CONTROLE DE L'IMMUNISATION
- V) SCHEMA DE PRINCIPE : LA PREPARATION DES ANTISERUMS

B) MISE EN PLACE D'UNE CHEVRERIE DE PRODUCTION D'ANTISERUMS

- I) CHOIX DES ANIMAUX : AGE ET GENRE
- II) CHOIX DES METHODES D'ELEVAGE
- III) LE PROTOCOLE D'IMMUNISATION CHOISI
 - 1) Induction de l'état de tolérance
 - 2) Protocole d'immunisation choisi
- IV) CHOIX DES METHODES DE RECOLTE (DE PRODUCTION)

C) EXEMPLES DE PRODUCTION

EXEMPLE 1 : anti IgM humaine

EXEMPLE 2 : anti CRP humaine

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

Dès sa naissance et parfois même au cours de son développement intra-utérin le jeune mammifère est soumis à des contacts avec des agents microbiens, parasitaires ou viraux.

Certains ont un rôle bénéfique et réalisent une symbiose dans le tube digestif et les voies aériennes par exemple. D'autres, potentiellement pathogènes, peuvent contribuer à l'apparition de troubles plus ou moins graves. Dans les conditions habituelles de l'élevage, ces contacts sont inévitables. L'apparition des troubles est liée non seulement à la virulence des agents en cause, mais aussi à la résistance de l'individu. Celui-ci en plus de ses défenses naturelles, dispose de l'immunité transmise par l'organisme maternel et réagit par son système immunitaire propre : c'est la Réponse Immunitaire.

Ce phénomène englobe l'ensemble des modifications biologiques humorales et cellulaires qui accompagnent le contact avec un Antigène. Il met en jeu certains organes appelés Organes Lymphoïdes et au sein de ces organes des cellules immunologiquement compétentes qui sont les Lymphocytes.

Dans une première partie, après un bref rappel de l'organisation générale du système immunitaire des mammifères supérieurs, nous ferons le point de nos connaissances actuelles sur les particularités de l'espèce caprine dans ce domaine.

Une seconde partie nous permettra de préciser les applications de ces connaissances pour la prophylaxie des maladies pouvant affecter les caprins.

Enfin, dans la troisième partie, nous présenterons les résultats d'un travail expérimental que nous avons réalisé en utilisant des caprins pour la production d'antisérums.

PREMIERE PARTIE
ORGANISATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE

A) SCHEMA GENERAL CHEZ LES MAMMIFERES SUPERIEURS

L'introduction d'une substance étrangère (ou Antigène : Ag) dans un organisme déclenche un ensemble de processus biologiques complexes appelés "Réponse Immune". Celle-ci aboutit à la prolifération et à la différenciation de cellules lymphoïdes et à la production, par ces dernières, de molécules de reconnaissance (Immunoglobulines : Ig, récepteurs des lymphocytes T) qui sont capables de se combiner spécifiquement avec cet antigène et de permettre ainsi son élimination par l'organisme.

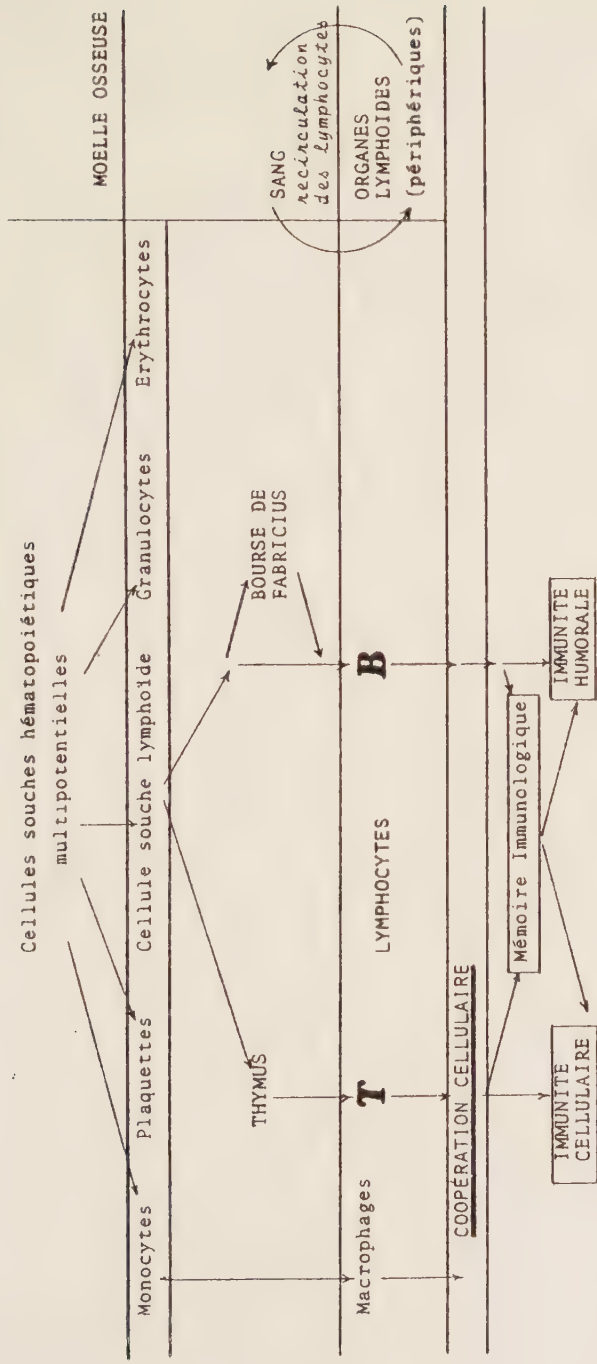
1) ORGANISATION GENERALE DU SYSTEME IMMUNITAIRE (schéma n° 1)

Le système immunitaire comprend des éléments que l'on peut qualifier de nobles ou spécifiques, ce sont les lymphocytes et les Ig (ou Anticorps : Ac) et des éléments moins nobles ou non spécifiques : les macrophages, les polynucléaires, le système du complément etc...

1) Les éléments spécifiques

a) Les lymphocytes sont des cellules blanches produites en permanence par la moelle osseuse. L'organisme humain en possède environ 10^{12} . Ces cellules migrent par voie sanguine jusqu'aux organes lymphoïdes centraux (ou primaires) où elles subissent une maturation avant de devenir des lymphocytes fonctionnels T ou B. Ces derniers sont distribués dans les organes lymphoïdes périphériques (ou secondaires) à partir desquels ils rejoignent, par la voie lymphatique efférente, le torrent circulatoire pour revenir dans ces mêmes organes. Cette recirculation continue permet aux lymphocytes de rechercher l'antigène qui leur correspond et d'assurer ainsi une surveillance constante vis-à-vis de la pénétration de toute substance étrangère.

b) Les Immunoglobulines (Ig) ou Anticorps (Ac) sont des molécules sécrétées par les plasmocytes, eux-mêmes issus des lymphocytes B. On en compte environ 10^{20} molécules pour un organisme humain. Elles portent la fonction anticorps, c'est-à-dire la capacité de reconnaître spécifiquement l'antigène et de se combiner avec lui. Suivant leur composition, nous distinguons cinq classes d'Ig : IgA, IgD, IgE, IgG et IgM.



- Résistance à l'infection par des germes
- Résistance à l'infection par des parasites intra-cellulaires facultatifs (mycobactéries, brucelles...)
- Immunité de transplantation
- Immunité anti-tumorale
- Hypersensibilité de type retardé (IV)
- Immunité anti-toxine
- Hypersensibilités de types immédiat (I) cytotoxique (II) semi-retardé (III)

Schéma n° 1 : ORGANISATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE

2) Les éléments non spécifiques

La combinaison de l'Ag avec les récepteurs des lymphocytes ou avec les Ac est suivie de la mise en jeu d'événements complexes faisant intervenir divers types de cellules et de molécules. Parmi les cellules, il faut citer les macrophages et les polynucléaires qui sont doués de phagocytose. Ils sont mis en jeu par l'intermédiaire de médiateurs sécrétés par les lymphocytes à la suite de la fixation de l'Ag sur leurs récepteurs spécifiques réalisant ainsi une amplification importante.

Parmi les molécules, il faut citer le système du Complément (qui "complète" l'action des Ac permettant la lyse des éléments figurés étrangers : germes ou cellules).

Ces éléments non spécifiques sont les éléments d'exécution de la Réponse Immune.

3) Les organes lymphoïdes

Le sang et la lymphe transportent les lymphocytes depuis leur lieu de formation (cellules souches de la moelle osseuse) jusqu'à des organes particuliers appelés organes lymphoïdes.

a) organes lymphoïdes centraux: ce sont les lieux de maturation des lymphocytes où ils acquièrent une compétence irréversible. Deux sont bien individualisés chez les oiseaux : le thymus dont sont issus les lymphocytes T et la bourse de FABRICIUS qui donne naissance aux lymphocytes B. Chez les mammifères, seul le thymus est identifié; l'équivalent de la bourse de FABRICIUS n'est pas encore déterminé avec certitude, son rôle est peut-être tenu par la moelle osseuse.

b) organes lymphoïdes périphériques

Les lymphocytes différenciés en T et B colonisent des organes spécialisés dans la synthèse des Ac et qui sont les lieux privilégiés de la Réponse Immune. Ce sont les ganglions, la rate, les amygdales et les plaques de PEYER.

II) MECANISME DE LA REPONSE IMMUNE

Le schéma n° 2 représente l'évolution de la concentration d'un Ag dans un organisme à la suite d'une seule administration intraveineuse en fonction du temps. Cette concentration diminue selon une courbe qui peut être divisée en trois.

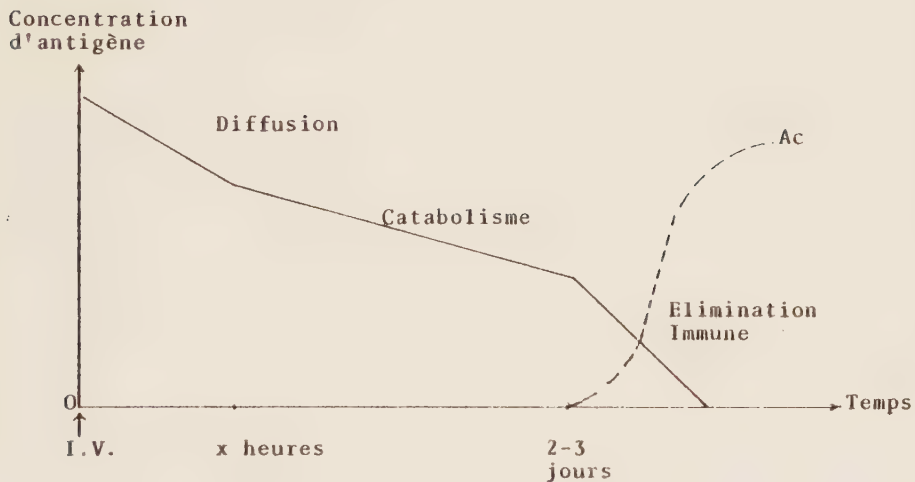


Schéma n° 2 : ELIMINATION D'UN ANTIGÈNE
APPARITION DES ANTICORPS

En quelques heures, on observe une baisse rapide qui correspond à la diffusion de l'Ag dans tous les compartiments. La pente de la courbe diminue ensuite notablement pendant la phase de catabolisme qui dure environ deux à trois jours. Enfin, brusquement la pente augmente et l'Ag disparaît totalement. Cette troisième partie correspond à l'élimination immune de l'Ag. Elle correspond à l'apparition des premiers Ac décelables.

Les premiers éléments qui entrent en jeu sont les cellules phagiques (macrophages et polynucléaires) qui sont postées sur les voies de passage de l'Ag en particulier dans les ganglions lymphatiques et dans la rate. Les cellules dégradent l'Ag et le présentent aux lymphocytes T et B (schéma n° 3). Le contact entre les Déterminants Antigéniques (D.A.) portés à la surface des macrophages et les récepteurs des lymphocytes est suivi d'une activation de ces derniers qui prolifèrent, se différencient et sécrètent les médiateurs chimiques : les lymphokines.

Les lymphocytes T se différencient en :

- T. helpers qui coopèrent avec les plasmocytes B pour la sécrétion par ces derniers des Ig.
- T. suppresseurs qui seraient responsables (en partie) de la tolérance immunologique.
- T. effecteurs ou cytotoxiques impliqués dans les rejets de greffe et l'hypersensibilité de type retardé.
- T. mémoires conservant l'information.

Les lymphocytes B se différencient en :

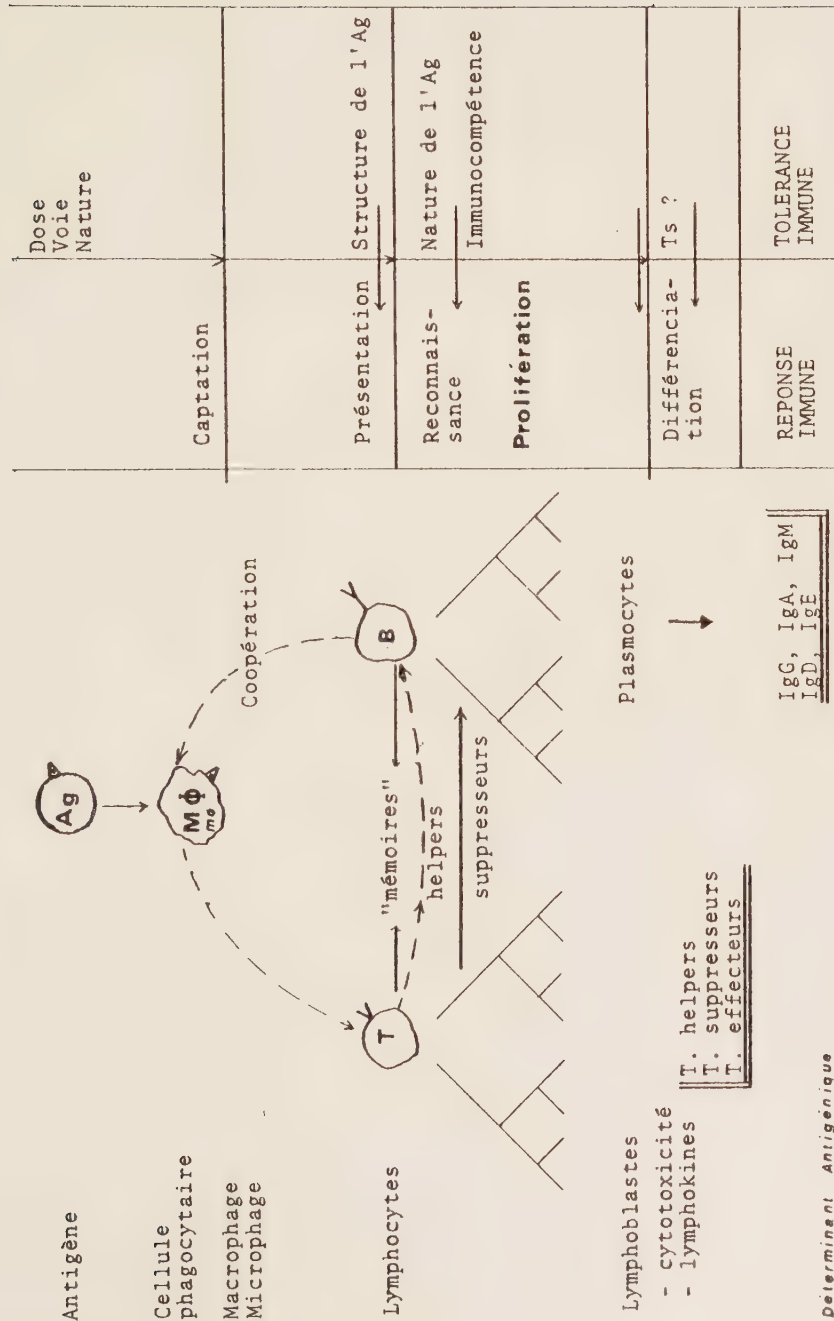
- plasmocytes sécrétant les différentes classes d'Ig (A, D, E, G, M).
- Lymphocytes B mémoires responsables avec les lymphocytes T mémoires de la Réponse Immune de type secondaire ou anamnétique. Pour que ces mécanismes puissent se développer normalement certaines conditions sont indispensables.

En particulier, interviennent :

- la nature et la quantité d'Ag présent
- la voie d'introduction de cet Ag
- l'introduction simultanée d'éventuelles substances adjuvantes
- l'état et la compétence du Système Immunitaire de l'hôte.

.../...

Schéma n° 3 : MECANISME DE LA REPONSE IMMUNE



C'est pourquoi, dans certains cas, la Réponse Immunitaire est faible ou inexistante. Nous parlons de Tolérance Immunitaire lorsqu'après un ou plusieurs contacts avec un Ag donné, l'organisme est incapable de fournir une réponse qualitativement et quantitativement normale vis-à-vis de ce même Ag et de lui seul. Tout se passe alors comme si un tel organisme ne reconnaissait plus l'Ag en cause comme étranger.

B) ETAT DE NOS CONNAISSANCES SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE DE LA CHEVRE

L'espèce caprine n'a pas été l'objet de travaux très nombreux visant à préciser la réponse immunitaire du fœtus (43), du nouveau-né (31), de l'adulte (1) - (12).

On peut cependant décrire les organes lymphoïdes de cette espèce avant d'étudier sa réponse immunitaire.

1) ORGANES LYMPHOIDES ET LYMPHOCYTES

On peut distinguer deux grands types d'organes lymphoïdes : les organes lymphoïdes primaires (thymus, bourse de FABRICIUS ou équivalent chez les mammifères) et les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques et hématiques, organes lymphoïdes associés au tube digestif : amygdales, plaques de PEYER...)

1) Organes lymphoïdes primaires

a) Thymus (6) - (41) schéma n° 4

- Anatomie : chez la chèvre le thymus est de type cervicothoracique comme chez le mouton et le porc. Cet organe est situé le long de la trachée à la base du cou et dans le médiastin antérieur. Il se divise en quatre lobes :

- 2 lobes cervicaux de part et d'autre de la trachée
- 1 lobe intermédiaire longe les gros vaisseaux jusqu'à l'entrée de la poitrine
- 1 lobe thoracique dans le médiastin antérieur adossé au péricarde.

- Histologie : les lobes thymiques sont constitués par un assemblage de lobules de quelques millimètres de diamètre reliés par du tissu conjonctif. Chaque lobule présente au centre une zone médullaire claire et en périphérie une corticale plus dense.

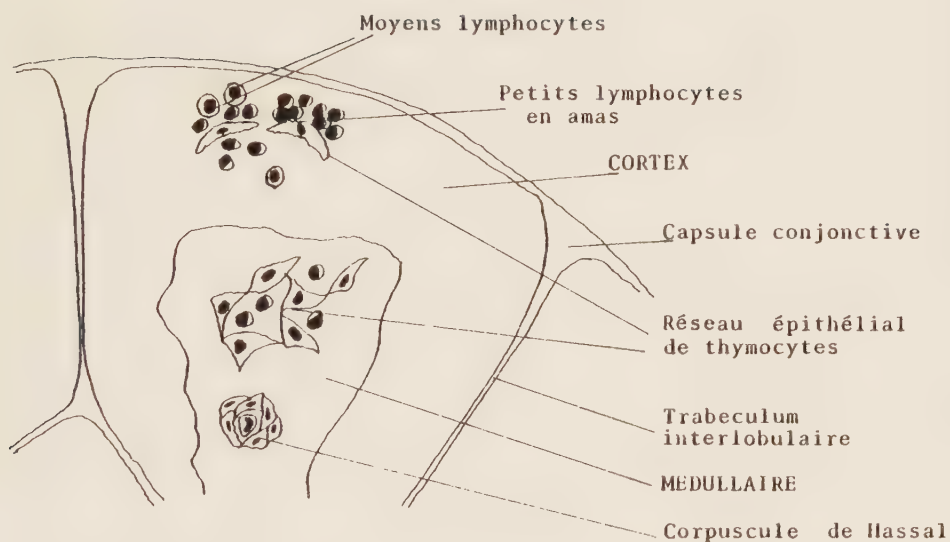


Schéma n° 4 : ORGANISATION DU THYMUS (41)

Ce parenchyme est constitué par un réseau de cellules épithéliales : les thymocytes, délimitant des espaces remplis par les lymphocytes tassés dans la corticale. Dans la médullaire, les thymocytes forment des amas globuleux : les corpuscules de HASSAL.

- Origine et développement : le thymus est le premier organe lymphoïde à se différencier au cours de l'embryogénèse, il dérive de l'entoblaste des troisièmes poches bronchiales et sans doute des quatrièmes. Chez le cabri, son poids évolue de 10,2 g à la naissance à 42,3 g à sept semaines; pour ensuite régresser lentement à partir de cinq mois et ne plus peser que 3,9 g à 11 ans.

On peut donc dresser un tableau : voir page 15 tableau n° 1
Il apparaît que le poids maximum est atteint à l'âge de sept semaines alors que le poids relatif est atteint plus précocement vers l'âge de quatre semaines. L'involution se fait dans le sens cranio-caudal.

- Lymphocytogénèse : c'est au cours de la vie foetale que les premiers lymphocytes envahissent le thymus; peut-être vers le quarantième jour comme chez l'agneau. Il semble que les cellules soient d'origine sanguine et proviennent des îlots hématopoïétiques de la membrane vitelline et du foie. La maturation des lymphocytes dans le thymus leur confère le caractère T.

- Fonction du thymus : nous ne disposons pas de données à ce sujet pour l'espèce caprine.

b) Equivalents de la bourse de FABRICIUS

Ils ne sont pas précisés avec certitude pour les caprins de même que pour les autres mammifères. Nous admettons en général (3) qu'il s'agit de la moelle osseuse, peut-être aussi des amygdales et des plaques de PEYER.

Le mécanisme de maturation des lymphocytes traversant ces organes est mal connu. Ils y acquièrent le caractère B.

2) Organes lymphoïdes secondaires

a) La rate (4) - (46)

- Anatomie : comme chez les autres ruminants, la rate

Age	Naissance	2 semaines	4 semaines	7 semaines	1 an	2 ans	5 ans	11 ans
Poids moyen en g	10,2	20	-	42,3 21,7 cervical 20,7 thoracique	-	20	10	3,9
Poids relatif en %	0,941	-	0,967	0,584	0,164	-	-	0,024

Tableau n° 1 : POIDS DU THYMUS DE LA CHEVRE EN FONCTION DE L'AGE (6)

est située entre le rumen et le diaphragme. Elle mesure 10 à 14 centimètres de longueur, environ 10 de large et elle est grossièrement quadrangulaire. Sa couleur est rouge brun légèrement grisâtre.

- Histologie : l'architecture de cet organe est déterminée par le réseau sanguin artériel et veineux. Le réseau artériel naît de l'artère splénique qui pénètre par le hile et se divise en artères trabéculaires puis corpusculaires pour se terminer en un bouquet d'artérioles ramifiées en capillaires terminaux coiffés par les housses de SCHWEIGER-SEIGEL. (Schéma n° 5). Ce réseau débouche dans des sinus veineux se déversant dans les veines pulpaire puis trabéculaires. La confluence des veines trabéculaires forme les veines spléniques.

On distingue :

- la pulpe blanche comprenant les manchons lymphoïdes entourant le réseau artériel, et les corpuscules de MALPIGHI ou follicules lymphoïdes ;

- la pulpe rouge formée par les sinus veineux et par des travées de tissu réticulé, appelés cordons de BILROTH.

- Origine et développement : la rate dérive du tissu mésenchymateux de l'embryon et se développe dans la région dorso-latérale gauche du mésentère.

La première ébauche est visible sur l'embryon de 15 à 20 jours. La pulpe blanche se différencie avec la formation du réseau artériel. Les artères s'entourant d'un manchon lâche dont les mailles se peuplent de petits lymphocytes mais aussi de plasmocytes, d'érythrocytes, de polynucléaires et de macrophages.

L'activité hématopoïétique de la rate semble précoce, tandis que l'apparition des follicules lymphoïdes est plus tardive (après la naissance).

Elle joue en outre un rôle dans le déroulement de la réponse immunitaire en captant les antigènes véhiculés par le sang.

b) Ganglions lymphatiques (41)

Ce sont de petits organes de structure réticulée. Ils sont placés sur le trajet des voies lymphatiques. Nous leur reconnaissons une origine mésenchymateuse. Ils sont relativement volumineux et peu nombreux chez la chèvre.

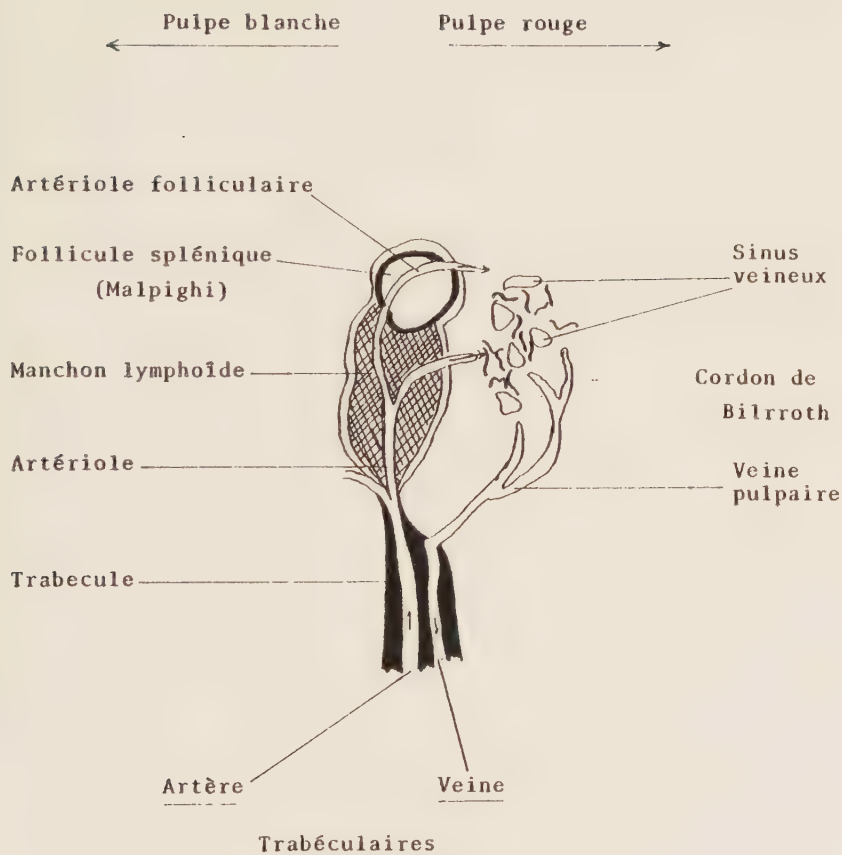


Schéma n° 5 : ORGANISATION DE LA RATE (41)

- Anatomie - histologie : A la coupe, un ganglion montre une capsule et un parenchyme séparés par un sinus périphérique. Le parenchyme est formé d'une charpente fibreuse et de cellules réticulaires. Ce réseau emprisonne des cellules mobiles : lymphocytes, plasmocytes et macrophages (schéma n° 6). On distingue :

- une zone médullaire claire, pauvre en cellules et comportant des sinus ramifiés et des cordons ;
- une zone corticale externe renfermant les centres germinatifs et les follicules lymphoïdes
- une zone corticale profonde ou zone paracorticale.

La vascularisation est mixte. Une artère pénètre dans le ganglion par le hile et s'y ramifie au sein d'un follicule lymphoïde.

Les veines quittent le ganglion par le hile de même que le vaisseau lymphatique efférent. La voie lymphatique afférente traverse la capsule et se ramifie dans les sinus médullaires.

- Origine : les noeuds lymphatiques périphériques s'identifient les premiers vers 60 jours. Ce n'est que vers 120 jours que l'on peut distinguer la corticale de la médullaire. Ces noeuds sont lentement peuplés par des lymphocytes.

c) Système lymphoïde associé au tube digestif

On rencontre des cellules lymphoïdes à de nombreux niveaux du tube digestif :

- dans la muqueuse
- dans les amygdales ou tonsilles
- dans les plaques de PEYER
- dans les ganglions mésentériques

- Amygdales ou tonsilles sont des organes lymphoïdes situés autour du canal pharyngien. Elles sont réparties en plusieurs groupes.

Elles sont constituées par des nodules lymphatiques renfermant, au sein d'un réseau lâche de fibres et de cellules de soutien, de nombreux lymphocytes.

Elles présentent en coupe un centre germinatif clair entouré par une capsule conjonctive. Elles sont le siège d'une importante activité lymphoprolétique, certains des lymphocytes produits migrant à travers les épithéliums, tombent dans la lumière

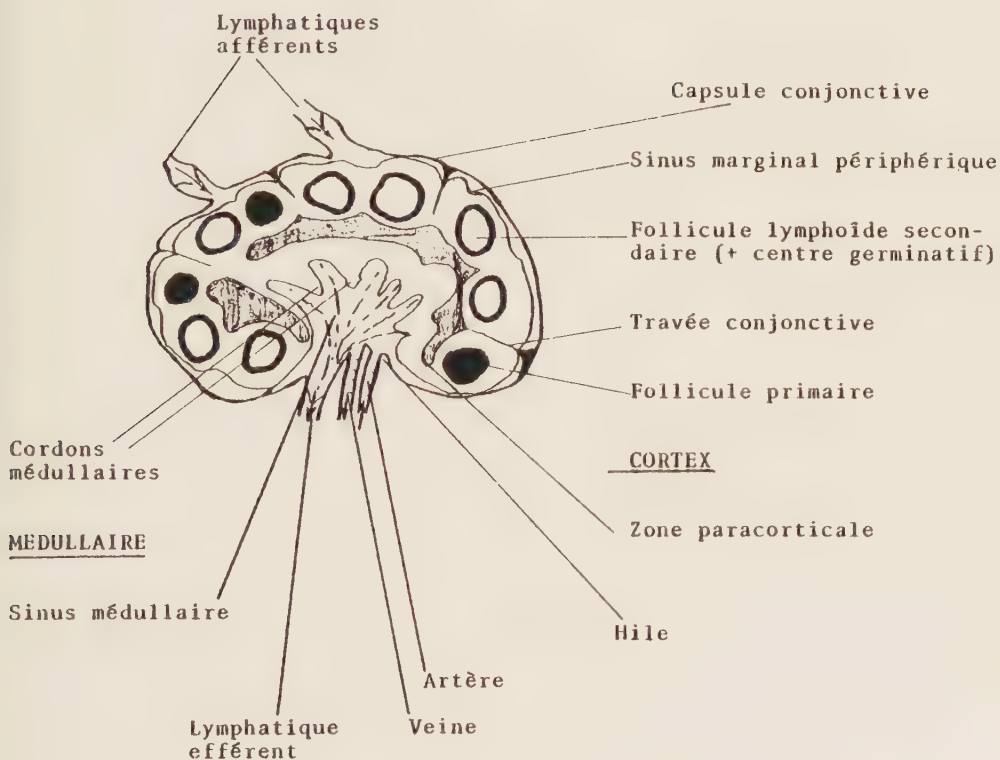


Schéma n° 6 : ORGANISATION D'UN GANGLION LYMPHATIQUE (41)

du tube digestif.

- Les plaques de PEYER ont été considérées par certains comme l'équivalent de la bourse de FABRICIUS des oiseaux.

En fait, ce sont des organes lymphoïdes périphériques apparaissant sur la portion terminale du jejunum et de l'iléon sur le bord opposé à l'attache du mésentère. Les foyers embryonnaires restent discrets pendant la gestation et se rassemblent progressivement en plaques allongées.

- Les ganglions mésentériques sont disséminés dans le mésentère. Ils sont comparables aux autres ganglions de l'organisme bien que s'individualisant plus tardivement au cours de la vie foetale.

3) Les lymphocytes de la chèvre (38)

Les lymphocytes sont les cellules centrales du système immunitaire. Leur morphologie très simple a conduit les premiers investigateurs à se méprendre et à les considérer comme ayant peu d'importance.

Ils prennent naissance, chez l'embryon, dans la moelle osseuse. Les cellules migrent vers le thymus ou les formations lymphatiques associées au tractus digestif. Après une phase de prolifération et de maturation, les lymphocytes ayant acquis les caractères T ou B rejoignent le flot des lymphocytes circulants (sang, ganglions).

On distingue aussi les lymphocytes à vie brève (quelques jours) et les lymphocytes à vie longue (quelques mois ou années) sans doute ceux-ci sont-ils en même temps doués de la mémoire immunitaire ?

Le tableau n° 2 présente les constantes hématologiques des caprins.

II) IMMUNOGENESE

La réactivité immunologique du chevreau, comme celle de tout jeune mammifère n'est atteinte que progressivement au cours du développement intra-utérin. Elle continue de se développer au cours des premiers mois qui suivent la naissance.

La pénétration d'un Ag dans son organisme déclenche un certain nombre de réactions humorales et cellulaires que nous allons décrire.

Tableau n° 2 : CONSTANTES HEMATOLOGIQUES DES CAPRINS (18)

GR/mm ³ x 10 ⁶	Hématocrite %	GB/mm ³ x 10 ³	Polynucléaires		Lymphocytes		Monocytes		Eosinophyles		Basophyles % x 10 ³
			%	x 10 ³	%	x 10 ³	%	x 10 ³	%	x 10 ³	
12,7	29	8,1	49	4,0	42	3,7	3	0,2	2	0,1	rare

1) Réponse humorale

La réponse humorale se traduit par l'apparition dans les liquides de l'organisme (sang, lymphe et sécrétions) de molécules protéiques particulières appelées Immunoglobulines (Ig).

a) Les Immunoglobulines

Ce sont les effecteurs de l'immunité humorale. Elles constituent une famille de protéines de haut poids moléculaire. L'action de réducteurs comme le β_2 mercapto-éthanol ou d'enzymes protéolytiques (papaine ou trypsine) permet de distinguer chez la chèvre différentes sous-classes d'Ig.

Les travaux de MICUSAN (29) - (33), GIVOL (15), AALUND (1) - (2), DELACROIX (10) permettent de classer les Ig de chèvre en :

- Immunoglobulines G (1) - (10) - (15) - (29) - (33)

Les IgG de chèvre ont des caractères communs avec celles des bovins et des ovins. En fonction de leurs caractéristiques, on distingue deux sous-classes les IgG₁ et les IgG₂.

Les IgG₁ migrent : - plus rapidement que les IgG₂ vers l'anode en gel d'agarose à pH alcalin
- plus lentement vers la cathode en gel d'acrylamide à pH acide.

Les IgG₁ sont les Ig principales du colostrum, leur fragment F_(c) jouant un rôle important dans le transfert des IgG₁ du sérum à la glande mammaire (44).

Les IgG₂ sont détectables à l'état de traces dans le colostrum de chèvre.

Les IgG₂ résistent mieux au clivage enzymatique par la papaine que les IgG₁.

Les déterminants antigéniques des chaînes lourdes et des chaînes légères dissociées par action du β_2 mercapto-éthanol sont différents sur les IgG₁ et sur les IgG₂.

Par chromatographie sur protéine A-Sépharose, nous obtenons en éluant à pH 9,1 les IgG₁ et en éluant à pH 5,9 les IgG₂.

- Immunoglobulines A (1) - (2) - (37)

Les IgA sont définies par leur réactivité croisée avec les IgA humaines.

Les IgA de chèvre comme celles des bovins et des ovins sont comparables à celles de l'homme du point de vue physico-chimique.

Parmi les ruminants, la chèvre a la particularité d'avoir le

taux le plus élevé d'IgA dans le lait.

Il n'a pas encore été décrit de sous-classes d'IgA dans cette espèce et nous ne disposons pas de travaux sur la glycoprotéine-a ni sur la pièce sécrétoire.

- Immunoglobulines M (1) - (2)

Comme les autres Ig, les IgM de chèvre sont définies par leur réactivité croisée avec les IgM humaines.

Toutes les classes et sous-classes des Ig portent chez la chèvre le même déterminant antigénique de type lambda sur les chaînes légères (19).

Le tableau n° 3 donne la composition en protéines du sérum de chèvre (18).

b) Cinétique des Ig dans la réponse humorale

A partir de la revue de AALUND (1), nous pouvons décrire les phénomènes suivants :

- période foetale

Le foetus est capable de réagir à certains stimulus antigéniques mais la compétence immunologique s'établit progressivement.

Nous savons aussi que dans des conditions précises de qualité de l'antigène et de quantité mises en jeu, il est possible de faire apparaître un état de tolérance immunitaire qui se traduit par l'absence complète de réaction du foetus puis de l'animal adulte vis-à-vis de l'antigène considéré.

Tout se passe comme si l'antigène n'était pas reconnu comme étranger par le système immunitaire du foetus ; cela conduit à l'acceptation de cet antigène comme s'il faisait partie de son organisme, donc n'induisant pas de réaction ni humorale ni cellulaire. La capacité d'un antigène à induire un état de tolérance immunitaire se poursuit, pour certains, après la naissance (7) - (21).

- période néonatale

La compétence immunologique s'établit progressivement après la naissance. Il semble (31) que la prise du colostrum par le chevreau augmente la vitesse d'apparition des IgG₂ dans le sérum. De plus, à douze semaines, ceux qui ont accès au colostrum ont des taux d'IgG₁ et d'IgG₂ sériques inférieurs aux taux sériques des chevreaux qui n'en ont pas reçu . Le fait que le sérum de cabri nouveau-né et jusqu'à l'âge de trois

Tableau n° 3 : COMPOSITION EN PROTEINES DU SERUM DE CHEVRE (18)

Protéines totales en g/100 ml	En % des protéines totales			
	Albumine	Globulines		
		α	β	γ
7,53	44,3	10,3	14,3	30,6

semaines soit dépourvu d'IgG₂ constitue un avantage pour ceux qui désirent préparer des solutions pures d'IgG₁ (31).

Enfin, la réponse en anticorps spécifiques d'un antigène donné est plus faible chez les chevreaux ayant bu le colostrum de chèvres ayant été immunisées contre cet antigène.

A la maturité immunologique, la cinétique des Ig à la suite d'une stimulation primaire puis d'un rappel est conforme chez la chèvre à la cinétique observée chez les autres mammifères.

Il est, en outre, vraisemblable que cette cinétique classique existe aussi au cours de la vie foetale lorsqu'il s'agit d'un antigène capable de provoquer une réponse du fœtus (16).

Cette cinétique d'apparition des Ig dans le sérum est la suivante (schéma n°7) :

- temps de latence
 - apparition d'IgM spécifiques de l'antigène
 - présence simultanée d'IgM et d'IgG spécifiques. Le taux des IgM s'annule après deux à trois mois alors que celui des IgG augmente lentement, puis diminue en tendant vers zéro.
- En cas de rappel, nous observons une réponse dite secondaire ou anamnétique se traduisant par :
- un temps de latence très court
 - une montée très rapide du taux des IgG qui atteignent des valeurs supérieures à celles observées lors de la réponse primaire et se maintiennent ensuite très longtemps, parfois durant toute la vie de l'individu.

2) Réponse cellulaire

Certains antigènes n'induisent pas de réponse humorale notable mais provoquent des réactions cellulaires importantes se traduisant par l'hypersensibilité retardée. Cette réponse se traduit par la multiplication de certaines cellules : les petits lymphocytes sécréteurs de médiateurs chimiques : les lymphokines.

Les lymphokines sont capables d'agir à distance sur des cellules dites effectrices (macrophages, lymphocytes B). Les petits lymphocytes impliqués dans cette réponse cellulaire font partie

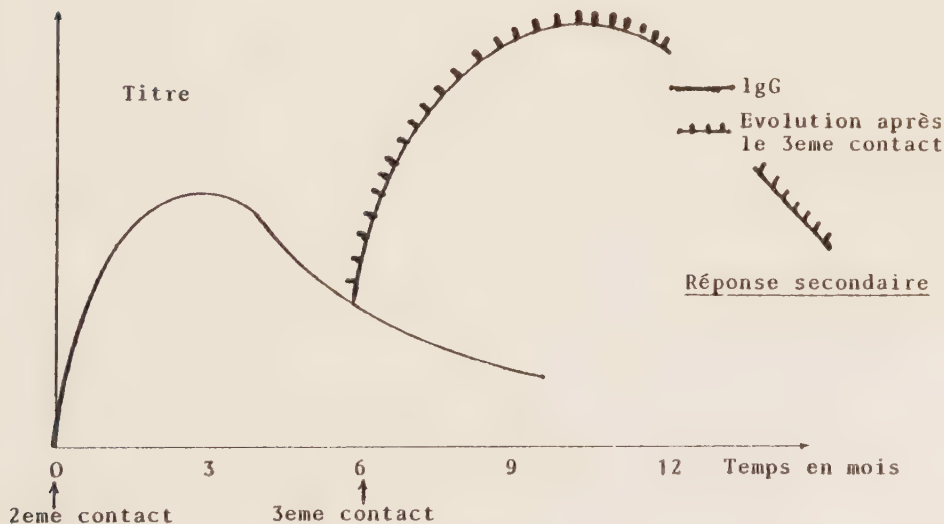
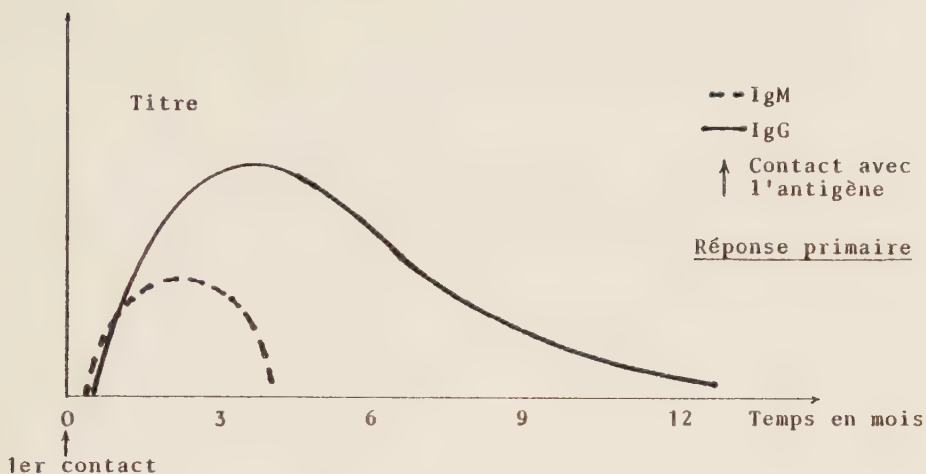


Schéma n° 7 : CINETIQUE DES Ig DANS LES REPONSES HUMORALES

de la lignée T à vie longue (36).

Un exemple classique de la réponse à médiation cellulaire est la réaction de rejet des greffes. Elle ne semble pas avoir été étudiée dans l'espèce caprine.

3) Coopération des lymphocytes dans la réponse immunitaire

Chaque lignée de cellules (macrophages, lymphocytes T et B, plasmocytes) impliquées dans la réponse immunitaire agit plus ou moins directement sur les autres par l'intermédiaire de médiateurs chimiques. Ces médiateurs, ainsi que les anticorps sécrétés par les plasmocytes ont en outre un rôle régulateur sur les différentes formes de la réponse.

III) IMMUNITÉ COLOSTRALE

La chèvre a un placenta de type syndesmo-chorial, ce qui empêche le transfert des Ac du sang maternel au fœtus (31). Le nouveau-né absorbe par voie digestive les anticorps présents dans le colostrum pendant une courte période suivant sa naissance : 24 à 36 heures (39).

Ces faits expliquent le rôle essentiel de la prise du colostrum dans les heures suivant la naissance. Le colostrum est, en effet, le seul élément permettant à la mère de transmettre au cabri les moyens spécifiques pour se défendre contre les différents agents pathogènes.

1) La barrière placentaire

Le placenta syndesmo-chorial se caractérise par la présence de six couches de tissu entre les circulations maternelle et fœtale (4) (voir schéma n° 8).

L'épithélium utérin est érodé au sommet des travées de l'endomètre séparant les profondes cryptes du chorion. Le trophoblaste est donc directement au contact avec la muqueuse utérine dans laquelle circule le réseau sanguin maternel. Les lacunes que nous remarquons au sommet des villosités peuvent contenir de petites quantités de sang maternel extravasé des capillaires. Elles sont relativement moins développées chez la chèvre que chez la brebis.

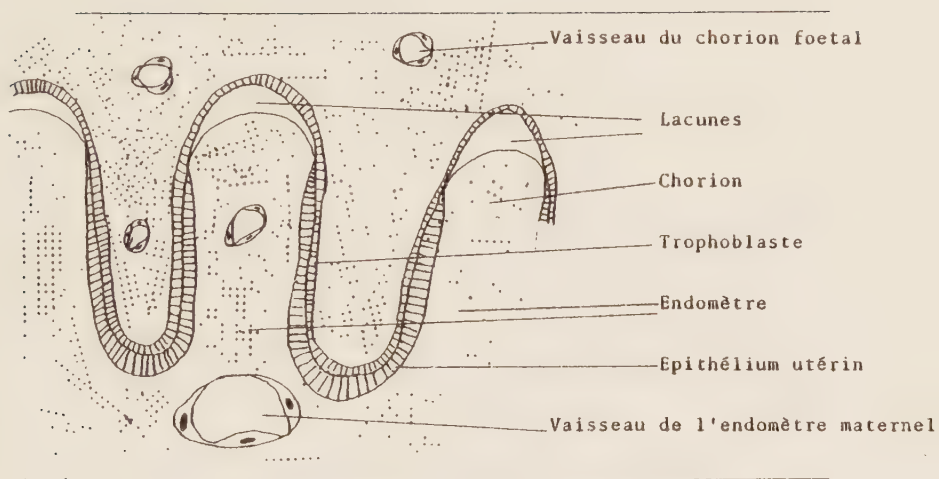


Schéma n° 8 : STRUCTURE DU PLACENTA SYNDESMO-CHORIAL (4)

Depuis la lumière des vaisseaux de l'endomètre jusqu'à celle des vaisseaux du chorion foetal, on rencontre :

- l'endothélium vasculaire maternel
- l'endomètre
- l'épithélium utérin rompu par endroits
- le trophoblaste
- le chorion et l'endothélium vasculaire foetal

Ces nombreuses couches représentent une barrière pour les cellules et les microorganismes mais aussi pour les grosses molécules que sont les immunoglobulines (31).

De ces données, il est classique de déduire que :

- pendant la gestation, le foetus n'est soumis à aucune stimulation antigénique sauf en cas d'effraction placentaire.
- A la naissance le cabri est agammaglobulinémique.

2) Les anticorps colostraux seuls éléments immunitaires spécifiques transmissibles au jeune cabri

Le tableau n° 4 emprunté à MICUSAN et Coll. (31) permet d'observer :

- que le cabri, nouveau-né, est agammaglobulinémique et le reste pendant la première semaine de sa vie s'il ne reçoit pas le colostrum.
- Que chez les cabris recevant le colostrum
 - . le taux d'IgG₁ diminue régulièrement puis remonte
 - . le taux d'IgG₂ augmente lentement à partir de la quatrième semaine.
- Que chez les cabris privés de colostrum
 - . les taux d'IgG₁ et d'IgG₂ augmentent régulièrement à partir de la seconde et de la troisième semaine respectivement pour atteindre des valeurs supérieures à celles trouvées chez des adultes et chez des animaux de même âge ayant reçu normalement le colostrum.

En outre, l'analyse immunoélectrophorétique du sérum de cabris recevant le colostrum a permis à ces auteurs de montrer que les IgG₁ apparaissent deux heures après la première tétée.

Enfin, l'étude de la réponse immune, contre un antigène donné, de cabris issus de chèvres hyperimmunisées contre ce même antigène, montre que la réactivité des animaux est différente s'ils ont reçu ou non le colostrum.

Tableau n° 4 : CONCENTRATIONS SÉRIQUES EN IgG₁ ET IgG₂
DE CABRIS AGES DE 1 A 12 SEMAINES (31)

Semaines	Cabris normaux N = 6		Cabris privés de colostrum N = 6	
	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₁	IgG ₂
1	29,12 ± 4,80	nm	nm	nm
2	25,33 ± 2,22	nm	0,84 ± 0,78	nm
3	19,71 ± 2,91	nm	2,41 ± 1,91	1,21 ± 0,98
4	16,18 ± 1,25	1,71 ± 0,92	4,90 ± 1,30	3,22 ± 0,92
5	15,68 ± 1,18	1,92 ± 1,05	5,63 ± 1,04	3,85 ± 1,05
6	13,77 ± 1,16	2,44 ± 2,15	6,83 ± 0,91	4,32 ± 0,85
7	11,64 ± 0,97	3,88 ± 1,97	7,86 ± 0,88	5,11 ± 0,77
8	11,92 ± 0,91	4,56 ± 0,84	9,22 ± 1,10	6,41 ± 0,75
9	11,98 ± 1,01	5,22 ± 0,78	11,27 ± 1,28	8,25 ± 1,22
10	11,88 ± 1,26	6,46 ± 1,08	13,17 ± 0,75	8,91 ± 0,55
11	12,58 ± 0,94	7,12 ± 1,12	14,73 ± 0,68	9,26 ± 0,59
12	12,08 ± 0,35	8,32 ± 0,94	15,57 ± 0,95	10,23 ± 0,88
Chèvres Normales N = 6				
	IgG ₁	IgG ₂		
	12,56 ± 2,15	9,23 ± 1,07		

nm = non mesurable

Méthode de dosage : Immunonéphélémétrie

Pour les cabris buvant le colostrum de leur mère et recevant des injections répétées d'antigène, le taux d'Ac spécifiques de l'Ag décroît de la naissance jusqu'à huit semaines, puis augmente alors que pour des cabris issus de mères normales, ce taux d'Ac augmente régulièrement mais apparaît plus tôt chez ceux qui reçoivent le colostrum que chez ceux qui en sont privés.

a) Nature et origine des Ac colostraux (1) - (2)

Les IgG₁ sont les principales Ig du colostrum de chèvre. Cependant, nous y trouvons aussi mais en quantité moindre des IgM et des IgA, la chèvre ayant un taux d'IgA dans le lait supérieur à celui des autres ruminants. Il a été identifié (37) dans cette espèce une pièce sécrétoire libre dans le sérum mais nous ne disposons pas de données sur sa présence éventuelle dans le colostrum. Ces différentes protéines du colostrum semblent provenir du sérum mais il n'est pas impossible qu'une partie soit synthétisée par la mamelle (32). Le passage préférentiel des IgG₁ à travers l'épithélium mammaire est sous la dépendance d'une régulation hormonale par les oestrogènes et la progestérone (6). La partie de la molécule d'IgG₁ la plus active dans ce transfert est le fragment F_(c). Les cellules de l'épithélium mammaire posséderaient un récepteur spécifique de ce fragment particulier des IgG₁ ou bien il faudrait faire l'hypothèse d'une "pièce de transport accessoire" (helping transport piece). Nous ne connaissons pas encore avec précision l'origine exacte des traces d'IgG₂ présentes dans le colostrum et le lait de chèvre. S'agit-il d'une simple transsudation ou d'une synthèse locale ?

b) Passage des Ac colostraux dans l'organisme néonatal

Nous venons de voir que l'état d'agammaglobulinémie du cabri ne dure, dans les conditions normales, que très peu de temps (31).

- Conditions et intensité du passage

Il est possible de mettre en évidence des IgG₁ dans le sérum de cabris ayant tété librement le colostrum de leur mère à la naissance. Les IgG₁ d'origine maternelle sont retrouvées

dans la circulation deux heures après la tétée. En outre, le taux des IgG₁ sérique dépasse pour ces cabris celui des adultes. L'intestin du cabri nouveau-né est donc perméable aux Ig. Cette perméabilité est transitoire puisque les animaux qui n'ont accès au colostrum de leur mère que 36 heures après leur naissance restent agammaglobulinémiques pendant une semaine. L'importance d'une prise de colostrum précoce et abondante pour l'installation d'un taux sérique assurant une protection satisfaisante du jeune cabri, est bien mise ainsi en évidence. Ce fait est à rapprocher de celui déjà décrit pour le veau (23).

- Persistance de cette immunité passive

Le jeune est ainsi rapidement protégé par les Ac maternels.

Les expériences de MICUSAN et Coll. (31) sur des cabris nés de mères hyperimmunisées contre des IgG humaines ont mis en évidence l'évolution indiquée sur le graphique n° 1.

Nous constatons que les Ac transmis au jeune par le colostrum disparaissent rapidement en quatre à sept semaines.

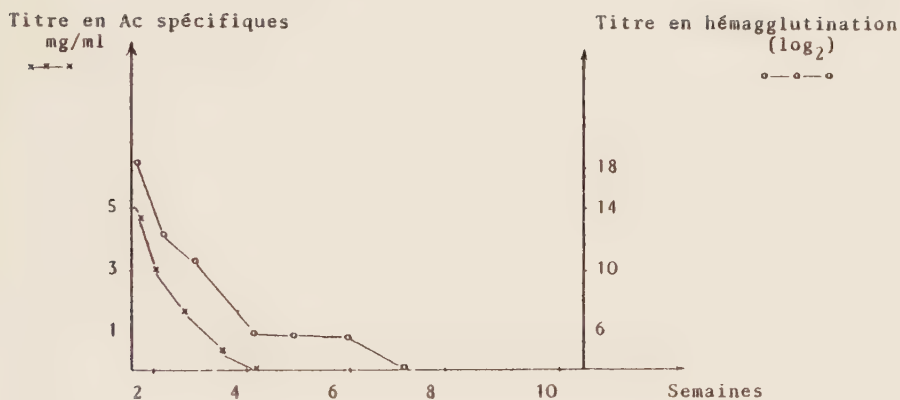
- Le conflit immunité passive - immunisation

Des expériences parallèles à celles que nous venons de décrire ont permis de mettre en évidence que l'injection d'un antigène à des cabris donne lieu à des réponses variables suivant qu'ils ont reçu ou non le colostrum et suivant la présence ou l'absence dans ce colostrum d'Ac correspondant à l'Ag.

- Les chevreaux ayant reçu le colostrum répondent plus précocement et avec des titres en Ac plus élevés que ceux qui en ont été privés.

- Chez les animaux qui ont reçu un colostrum contenant des Ac spécifiques de l'Ag injecté, le titre en Ac décroît pendant six semaines malgré des stimulations répétées puis nous assistons à une réponse de type secondaire après l'élimination des Ac transmis par le colostrum.

Il semble donc logique d'en déduire que, pour des animaux issus de mères vaccinées contre un Ag donné, la première injection de vaccin ne doit pas être trop précoce. Toutefois, une injection précoce n'est pas nuisible à la qualité de la réponse à une nouvelle stimulation intervenant après l'élimination des Ac d'origine colostrale.



Graphique n° 1 : EVOLUTION DANS LE TEMPS DES TITRES

(en Ac spécifiques et en Ac hémagglutinants
dans le sérum de cabris, issus de mères
hyper-immunisées, et qui ont reçu le colostrum)

DEUXIEME PARTIE

IMMUNISATION PASSIVE ET ACTIVE DES CAPRINS

Dans cette deuxième partie nous nous proposons d'exposer les possibilités de protection des caprins contre les différentes maladies susceptibles de les atteindre. Cette protection peut être obtenue de manière immédiate mais temporaire par l'utilisation de sérums : c'est l'Immunisation Passive ; elle peut aussi être obtenue plus lentement mais persistante par l'emploi de vaccins : il s'agit alors d'Immunisation Active. Il est aussi possible de mettre en oeuvre les deux processus en même temps en réalisant une immunisation mixte. Cette étude générale préalable nous permettra de mieux juger les nombreuses préparations mises à notre disposition par les producteurs de sérums et de vaccins.

Nous n'étudierons pas les procédés et les produits non spécifiques destinés à stimuler l'ensemble du système immunitaire tels que les extraits ou les lysats de Mycobactéries ou de Corynébactéries (34). De même, les méthodes de chimioprévention ne seront pas envisagées.

A) IMMUNISATION PASSIVE

Ce chapitre devrait débiter par l'immunité transmise au nouveau-né par le colostrum. En effet, il s'agit bien de transmission d'anticorps de l'organisme maternel vers le jeune par l'intermédiaire de la mamelle et du tractus digestif. Cette étude ayant fait l'objet de la fin de la première partie nous ne faisons que la citer ici (23).

La mise en évidence d'antitoxines dans le sang d'animaux vaccinés contre la diphtérie ou le tétanos par BEHRING et KITASATO, puis les travaux de ROUX et Coll. (congrès de BUDAPEST 1894) sur le traitement du "Croup" par l'injection de sérum d'animaux immunisés avec de l'anatoxine diphtérique ont été à la base de l'utilisation des antisérums à titre thérapeutique. Nous utilisons en général du sérum de cheval, parfois du sérum de bovins. En raison du risque d'accident anaphylactique lors d'injections répétées de sérum à un même individu, nous avons tendance à utiliser des sérums despécifiés par élimination des fractions non immunes (albumine, pseudoglobuline) et par digestion pepsique

de la préparation. Nous pouvons aussi utiliser la seule fraction contenant les anticorps (les gamma-globulines) pour limiter encore le risque.

De toute manière l'immunité ainsi conférée au receveur est toujours temporaire car les anticorps subissent dans son organisme le catabolisme normal et perdent rapidement leur activité. Nous considérons que l'effet protecteur d'une injection de sérum se maintient pendant environ quinze jours à trois semaines.

Suivant leurs propriétés, nous pouvons distinguer :

- des sérums antitoxines : exemple : sérum antitétanique
- des sérums neutralisants : exemple : sérum antiviral
- des sérums antimicrobiens : exemple : sérum antigangreneux

En fait, les sérums présentent tous à des degrés divers les trois types d'activités précédents.

Nous trouvons aussi dans le commerce des sérums polyvalents en général associés à des vitamines (A, D, E). Ils sont obtenus par hyper-immunisation d'animaux avec des vaccins polyvalents. En fait, l'utilisation de sérum reste une méthode préventive efficace mais coûteuse, elle est réservée à des cas d'exception.

B) IMMUNISATION ACTIVE

I) PRINCIPES GÉNÉRAUX (45) - (49)

Le plus souvent un individu ayant contracté une maladie et ayant guéri, reste réfractaire à la maladie. Cette constatation vaut pour les affections dues à des virus ou à des bactéries mais aussi pour celles dont les symptômes sont dus à une toxine.

II) LES DIFFÉRENTS TYPES DE VACCIN (42)

Nous pouvons donc pour provoquer l'apparition d'une immunité utiliser des vaccins :

1) à germes vivants, virulents ou modifiés

soit le germe responsable de la maladie (homologue) soit un germe différent mais présentant des caractères antigéniques voisins (hétérologue).

- vivants et virulents : cela consiste à inoculer la maladie au sujet au moment choisi et en un point précis de l'organisme. Il en résulte une immunité solide et durable (ex : clavelisation) mais le risque est grand de provoquer une épizootie dans l'élevage.

- vivants et modifiés : vaccination pastorienne

Le vaccin est constitué par l'agent responsable de la maladie mais sa virulence a été abaissée par diverses méthodes : vieillissement des cultures, culture sur milieux pauvres ou peu adaptés, chauffage, passages en série sur animaux peu réceptifs ou sur cultures cellulaires à diverses températures. Le germe est resté vivant, il a gardé son pouvoir immunogène mais il a perdu sa virulence et son pouvoir pathogène. Toutefois, il peut subsister un certain pouvoir pathogène résiduel, ou bien la virulence peut réapparaître et cela représente le risque de ce type de vaccins par ailleurs efficaces, mais difficiles à conserver.

2) à germes tués ou inactivés

Ils ont alors perdu toute virulence mais ont conservé leur pouvoir immunogène. Les procédés mis en oeuvre pour l'inactivation sont variés, ils peuvent être physiques (chaleur, rayon UV) chimiques (acide phénique, formol, β propiolactone). Parfois plusieurs procédés sont utilisés successivement. Ces techniques conditionnent en partie l'efficacité du vaccin en influant sur la qualité de l'antigène lui-même (9).

Parmi les vaccins tués nous pouvons distinguer :

- les Stock-vaccins : préparés à partir de souches de collection qui sont sensées posséder les antigènes les plus répandus.
- les Auto-vaccins : préparés à la demande, à l'aide de la souche présumée responsable de l'affection que le vaccin est destiné à combattre.

3) antitoxines

L'exemple le plus courant en médecine vétérinaire est celui du vaccin antitétanique. *Clostridium tetani* produit une toxine très puissante responsable de la mort du malade. Cette

toxine secrétée en abondance dans un milieu de culture adéquat est traitée par le formol et vieillie artificiellement ce qui la transforme en un produit ne présentant plus de toxicité mais ayant conservé son pouvoir immunogène : l'anatoxine (RAMON). L'injection d'anatoxine purifiée et adsorbée sur un produit adjuvant comme l'alumine, induit une forte immunité grâce à des anticorps antitoxines sécrétés par les plasmocytes. D'ailleurs, l'utilisation dans les vaccins de produits destinés à stimuler la production des anticorps est une pratique très fréquente. Des produits divers comme le gel d'alumine, le phosphate de calcium, l'alun, des huiles minérales, l'amidon ou de la brique pilée ont été utilisés. Le but recherché étant de provoquer par l'injection de ces produits en général peu résorbables, un granulome inflammatoire et un afflux de macrophages et de ralentir la diffusion et l'élimination de l'antigène, ce qui prolonge la stimulation de l'ensemble du système immunitaire (47).

C) IMMUNISATION MIXTE

En milieu infesté ou en cas d'épidémie nous pouvons avoir besoin d'une protection immédiate mais qui doit aussi être durable. Nous sommes alors conduits à combiner l'utilisation simultanée ou légèrement décalée dans le temps d'un antisérum puis d'un vaccin : il s'agit alors d'une Séro-vaccination. Pour être efficace, il faut pratiquer les deux injections en deux points différents et avec des seringues différentes, les anticorps du sérum risquant de neutraliser les antigènes du vaccin. En tout état de cause, il est prudent de pratiquer ensuite deux injections supplémentaires de vaccin pour assurer une protection solide.

Une variante consiste à pratiquer une injection de sérum, soit dès les premiers symptômes de la maladie, c'est alors une Séro-atténuation, soit simultanément à une injection de l'agent pathogène et virulent, c'est alors une Séro-infection.

Dans les deux cas, les anticorps du sérum bloquent l'évolution de la maladie qui reste bénigne.

Exemple : la méthode de LECLAINCHE et BASSET de séro-infection contre le Rouget.

D) LES VACCINATIONS DES CAPRINS

I) SENSIBILITE PARTICULIERE DE L'ESPECE

Le Mémento thérapeutique de IFPA MERIEUX précisait, dans l'une de ses éditions précédentes, sous le titre : "Le problème caprin", "Une vaccination n'est jamais un acte anodin, les modifications biologiques qu'elle induit peuvent être à l'origine de réponses immunologiques du type anaphylactique sur des animaux dont la sensibilisation était imprévisible.

Dans l'espèce caprine, cette sensibilisation est particulièrement marquée pendant la gestation où elle peut se manifester sous forme d'avortements.

Aussi, selon le contexte local d'élevage, le mode d'alimentation, les hautes performances laitières, il peut être prudent de déplacer la date de vaccination en dehors de celle de gestation".

Sous la plume de producteurs de sérums et de vaccins une telle mise en garde peut paraître surprenante. En fait, elle met l'accent sur un risque inhérent à une intervention souvent considérée comme banale, mais qui met finalement en jeu la réactivité de l'individu dans son ensemble. Les importants progrès réalisés dans l'espèce caprine sur le plan zootechnique se traduisent par une augmentation parallèle de la sensibilité aux agressions. Nous verrons plus loin, dans notre troisième partie, que ce risque d'avortement (et des éventuelles complications de celui-ci) est un des facteurs importants de notre choix des mâles castrés pour la production d'antisérums.

II) LES PRINCIPAUX VACCINS DISPONIBLES EN FRANCE (28)

Pour des raisons pratiques nous avons choisi de présenter ce chapitre sous forme de tableaux regroupant, pour une affection donnée, l'ensemble des renseignements dont nous avons pu disposer.

Maladies	Labo/Co/ce/le Nom commercial	Souche	Type	Adjuvant	Dose	Voie	Nbre et intervalle Rappel
FIEVRE APhteuse	<u>IFFA</u> AFTOVAX	O.A.C.	inactivé	Al(OH) ₃ saponine	2 ml	S.C.	Annuel
	<u>R. BELLON</u> TRIBEL	O.A.C.	inactivé	Al(OH) ₃ saponine	2 ml	S.C.	Annuel
RAGE	<u>IFFA</u> ALURABIFFA	Fixe	inactivé	Al(OH) ₃ saponine	1 ml	S.C.	2 inj., 6 semaines Annuel
	<u>R. BELLON</u> ANTIRAB	Fixe	inactivé	Al(OH) ₃	2 ml	S.C.	2 inj., 6 semaines Annuel
	<u>UVECO</u> MADIVAK	Fleury, Lep	inactivé	?	2 ml	I.M.	1 inj. Annuel
FIEVRE APhteuse + RAGE	<u>IFFA</u> AFTORAB	O.A.C. Rage : fixe	inactivé	Al(OH) ₃ saponine	2 ml	I.M.	2 inj., 6 semaines Annuel
	<u>R. BELLON</u> TRIBEL RAGE	O.A.C. Rage : fixe	inactivé	Al(OH) ₃	7 ml	I.M.	7 inj., 6 semaines Annuel
ECTHYMA	<u>IFFA</u> ECTHYMA	modifiée	vivant		1 ml 0,1 ml	S.C. scarif.	Annuel
	<u>R. BELLON</u> ECTHYBEL NOE	avirulente	vivant	oui ?	1 ml	S.C.	Annuel
	ECTHYVAC	atténuée	vivant		0,1 ml	scarif.	Annuel
VIROSES RESPIRA- TOIRES	<u>IFFA</u> VIROBOV	- adéno 3 - Réo 1 - parainfl. 3	inactivé	Al(OH) ₃ saponine	0,5 ml	S.C. ou I.M.	2 inj., 15 jours Annuel

Tableau n° 5 : MALADIES VIRALES

Maladie	Labonaïné Nom commercial	Souche	Type	Adjuvant	Dose	Voie	Nbre et intervalle Rappel
BRUCELLOSES	<u>IFFA</u> ABORLANE	- B. melitensis H. 38 Phase S	inactivé	huile	2 ml	S.C.	2 inj, 2 mois Annuel
	<u>R. BELLON</u> BREBOR	- B. melitensis PTCS	inactivé	huile	1 ml	S.C.	Annuel
	<u>R. BELLON</u> BREBYREV	- B. melitensis REV 1	vivant	non	1 ml	S.C.	1 seule inj.
CHLAMYDIOSES	<u>IFFA</u> CHLAMYVAX C.T.	- C. psittaci	inactivé	huile	2 ml	S.C. ou I.M.	Annuel
	<u>T. PROLIANT</u> RICKOV (pasteur)	- C. burneti C 9 - Chlamydiacei Q. 18	inactivé	non	2 ml	S.C.	Annuel
CHLAMYDIOSES + SALMONELLOSES	<u>NOE</u> RAKEVAC S	- C. psittaci - S. ab. ovis	inactivé	huile	1 ml	S.C.	Annuel
	<u>R. BELLON</u> RIKEVAC (chè- vres)	- C. psittaci - S. ab. ovis	inactivé	huile	2 ml	S.C.	Annuel

Tableau n° 6 : MALADIES ABORTIVES

Maladie	Labonatoire Nom commercial	Souche	Type	Adjuvant	Dose	Voie	Nbre et intervalle Rappel
MAMMITES	<u>IFFA</u> LACTOVAX	- Staph. α et β - S. agalactiae - E. coli	anatoxine inactivé	Al(OH) ₃	5 ml	S.C.	2 inj., 2 à 4 sem. Annuel
MAMMITES + ARTHRISES + DIVERS	<u>NOE</u> MULTIVAC	- E. coli (6 sérotypes) - P. multocida - S. aureus + anatoxine - Cl. perfringens A.C.D.	inactivé	PO ₄ de Ca	2, 3 ou 4 ml	S.C.	Annuel
PIETIN	<u>IFFA</u> PEDIVAX <u>NOE</u> PIETIVAC	- R. nodosa - R. nodosa - S. necrophorus - Cl. perfringens A - S. aureus	inactivé inactivé	alun de K PO ₄ de Ca	2 ml 2, 3 ou 4 ml	S.C. S.C.	2 inj., 2 - 4 sem. Semestriel 2 inj., 10 jours 4 mois
PIETIN + MAMMITE	<u>COGLA</u> PIETIMAM	- S. necrophorus - S. pyogenes α et β - Cl. perfringens A	inactivé	alun de K	2 ml	S.C.	2 inj., 6 semaines

Tableau n° 7 : MAMMITES, ARTHRISES, AFFECTIONS DU PIED

Maladie	Laboratoire Nom commercial	Souche	Type	Adjuvant	Dose	Voie	Nbre et intervalle Rappel
PARA- TUBERCULOSE	IFFA NEOPARASEC	- M. paratuberculosis 316 F	vivant	huile	1 ml	S.C.	non
ENTERO- TOXEMIES	COGLA ENTEROTOXEMIES A, B, C, D	- Cl. perfringens A, B, C, D	anacul- ture	Alun de K	0,5 à 2 ml	S.C.	2 inj., 6 semaines
	VOE ENTEROVAC	- Cl. perfringens A, B, C, D	anacul- ture	PO ₄ de Ca	2 à 4 ml	S.C.	2 inj., 10 jours Annuel
	IFFA OVENTERO	- Cl. perfringens A, B, C, D	anatox. 4, 9, 8.	Al(OH) ₃	1 à 2 ml	S.C.	2 inj., 15 jours Annuel
	IFFA WELCHIA	- Cl. perfringens A, B, C, D	anatox. 4, p. 6.	huile	1 à 2 ml	S.C.	2 inj., 10 jours Annuel
TOXI- INFECTIONS A CLOSTRIDIOS 4 A 7 VALENCES	UVECO PERFRIVAC S	- Cl. perfringens A, B, C, D - Cl. tetani	anatox. purif.	Al(OH) ₃	2 ml	S.C.	2 inj., 6 semaines Annuel
	PERFRIVAC B	- Cl. perfringens A et D - Cl. septicum - Cl. tetani - Cl. chauvoei	anatox. + anacul- ture	Al(OH) ₃	2 ml	S.C.	2 inj., 4 semaines Annuel
	IFFA SYMPTOMIX	- Cl. chauvoei - Cl. septicum - Cl. oedematiens A et B	anatox. + anacult.	Al(OH) ₃	2 ml	S.C.	2 inj., 4 semaines Annuel
	R. BELLON FETAMPHER	- Cl. perfringens A, C, D - Cl. septicum - Cl. chauvoei - Cl. tetani	anatox. et/ou anacult. + saponine	Al(OH) ₃	4 ml	S.C.	Annuel
AFFECTIIONS DUES AUX ANAEROBIES 3 VALENCES	LICOTAL CLOSTRIVAX	- Cl. perfringens A, B, C, D - Cl. septicum - Cl. chauvoei - Cl. oedematiens - Cl. tetani	anacult. et anatox.	oui ?	5 ml	S.C.	2 inj., 6 semaines Annuel
	COGLA COGLAVAX	- Cl. perfringens A, B, C, D - Cl. septicum - Cl. chauvoei - Cl. oedematiens - Cl. tetani	anacult. + anatox.	huile	4 ml	S.C.	2 inj., 6 semaines Annuel
	IFFA IMOTOXAN	- Cl. perfringens A, B, C, D - Cl. septicum - Cl. chauvoei - Cl. oedematiens - Cl. tetani	anatox.	huile	2 ml	S.C.	2 inj., 1 mois Annuel
	UVECO PERFRIVAC B	- Cl. perfringens A, B, C, D - Cl. septicum - Cl. chauvoei - Cl. oedematiens B - Cl. tetani	anatox. et anacult.	Al(OH) ₃	2 ml	S.C.	2 inj., 6 semaines Annuel
	I.C.I. PHARMA TASVAX HUIT	- Cl. perfringens A, B, C, D - Cl. septicum - Cl. oedematiens - Cl. tetani - Cl. chauvoei	anatox. anacult.	Al(OH) ₃	2 ml	S.C.	2 inj., 6 semaines Annuel
	IFFA IMOCOLIVAX	- E. coli (8 sérot.)	inactivé	huile	1 à 2 ml	S.C.	2 inj., 6 semaines Annuel

Tableau n° 8 : MALADIES BACTERIENNES OU TOXIQUES DU TUBE
DIGESTIF ET GENERALES

Tableau n° 9 : MALADIES GENERALES ET RESPIRATOIRES

Maladie	Laboratoire Nom commercial	Souche	Type	Adjuvant	Dose	Voie	Nbre et intervalle Rappel
PASTEURELLOSES	<u>UVECO</u> HAEMOPAST	- P. multocida A, B, C, D - P. hemolytica	inactivé	Al(OH) ₃	2 ml	S.C.	2 inj., 3 semaines
	<u>IFFA</u> LYSOPAST	- P. multocida A, B, C, D - P. hemolytica	lysat	Al(OH) ₃	2 à 5 ml	S.C.	2 inj., 1 mois
	<u>DECARIS</u> PASTEROVIS	- P. multocida A - P. hemolytica	inactivé	Al(OH) ₃	2 à 5 ml	S.C.	2 inj., 10 jours Annuel
	<u>NOE</u> PNEUMOVAC	- P. multocida A et D - P. hemolytica	inactivé	Quinosol PO ₄ de Ca	2 à 4 ml	S.C.	2 inj., 10 jours
	<u>IFFA</u> BRONCHO S	- P. multocida A et D - P. hemolytica - E. coli (3 séro- types) - S. typhimurium - S. enteritidis - S. dublin	inactivé	Al(OH) ₃	2 ml	S.C.	2 inj., 1 mois Annuel
PASTEURELLOSES + COLIBACILLOSES							
PASTEURELLOSES + MALADIES DES ABCES	<u>DECARIS</u> PASTENOV	- P. multocida A - S. pyogenes C - C. Preisz-Nocardii - C. pyogenes	inactivé	Al(OH) ₃	2 à 5 ml	S.C.	2 inj., 15 jours Annuel

TROISIEME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE : LES CAPRINS PRODUCTEURS D'ANTISERUMS

Nous avons étudié le système immunitaire de l'espèce caprine et cela nous a permis de mieux estimer les différents schémas de vaccination dans cette espèce. Dans cette troisième partie, nous nous proposons, en nous fondant sur notre expérience personnelle, de voir comment nous pouvons mettre à profit ces connaissances pour la production d'hyper-immuns-sérums destinés à être utilisés comme réactifs de laboratoire.

A) PRINCIPES GENERAUX DE L'HYPER-IMMUNISATION

Nous pouvons définir une hyper-immunisation comme étant une immunisation destinée, non pas à protéger l'individu sur lequel elle est pratiquée, mais à lui faire produire la plus grande quantité possible d'anticorps utilisables par l'expérimentateur. Ces anticorps peuvent être destinés à des usages variés : thérapeutiques (sérums anti-venimeux, anti-toxines) ou expérimentaux (réactifs de laboratoire). C'est ce deuxième aspect qui nous intéresse.

I) LES RAISONS DU CHOIX DE L'ESPECE CAPRINE

En principe toutes les espèces animales peuvent être utilisées pour la production d'antisérums. Toutefois, en dehors d'aspects qualitatifs (anticorps précipitants de type "cheval" par exemple) il semble que ce soit surtout des problèmes quantitatifs (volumes d'antisérums désirés) et économiques (prix des animaux, de l'entretien, de l'antigène nécessaire) qui guident le choix.

A cet égard la réponse de CINADER (7) à la question : "Pourquoi avoir utilisé la chèvre ?" bien que teintée d'humour, n'est pas simplement une boutade. En effet, il répondit : "Parce que c'est un gros animal... Nous avons utilisé des lapins... Mais chaque fois que nous désirions travailler sérieusement nous découvrions que nous n'avions plus de sérum. Nous avons donc décidé d'utiliser des animaux plus gros. Nous avons naturellement pensé à la baleine, mais nous n'avons pas pu nous en procurer. Un troupeau de chèvres étant disponible nous nous sommes attaqués à lui."

.../...

Les avantages que nous pouvons mettre en avant justifiant le choix de cette espèce sont les suivants :

1) ce sont des animaux économiques à l'achat et à l'entretien. Avec un minimum de soins, ils sont rustiques et résistants. Leur taille est suffisante pour permettre des manipulations fréquentes, parfois longues et délicates.

2) Il est facile d'accéder à la peau pour pratiquer les différents types d'injections. De même, la veine jugulaire est volumineuse et permet des prélèvements sanguins répétés. Les hématies sont résistantes ce qui permet d'obtenir un sérum non hémolysé. Le sérum est, de plus, naturellement pauvre en lipides donc particulièrement clair, et riche en gamma globulines (30,6 % des protéines sériques totales).

3) L'immunisation des caprins, comparativement à celle des lapins, est considérablement moins coûteuse en antigène. En effet, les doses nécessaires pour obtenir de bonnes réponses sont en général très voisines pour les deux espèces alors que les volumes d'antisérums obtenus sont presque illimités avec la technique de plasmaphérèse très simple à mettre en oeuvre pour la chèvre, beaucoup plus délicate sur le lapin.

4) Enfin, ce sont des animaux doux et "intelligents" qui comprennent rapidement ce que l'on attend d'eux, donc plus coopératifs.

II) LES ANTISÉRUMS RECHERCHES (27)

Les antisérums que nous cherchons à produire sont extrêmement variés. Ils sont destinés aux méthodes et aux technologies les plus classiques mais aussi les plus modernes.

- Diffusion en gel et électro-immuno-diffusion : I.D. et E.I.D.
- Précipitation en phase liquide et Néphélémétrie.
- Immunodiffusion radiale : I.D.R.
- Immunofluorescence : I.F. directe ou indirecte.
- Immuno-enzymologie : ELISA principalement.

A la suite de l'immunisation l'antisérum obtenu manque en général de spécificité, soit du fait de réactions croisées obligatoires (cas des Ig), soit du fait d'impuretés non décelées lors

du contrôle de l'antigène qui a été utilisé.

Il est donc obligatoire de le rendre "spécifique" de l'antigène grâce à l'absorption des anticorps "contaminants". Cette absorption peut être réalisée de différentes manières. Par exemple, pour le cas d'un sérum anti IgM humaines contaminé par des anticorps anti IgG humaines (communauté des chaînes légères) :

- mélange en proportions ajustées de l'antisérum et d'un sérum humain total. Une telle méthode fait baisser le titre anti IgM et introduit dans l'antisérum des protéines sériques humaines ;
 - utilisation d'un sérum humain pauvre en IgM. Dans ce cas, nous ne faisons pas baisser le titre ;
 - utilisation d'IgG pures insolubilisées au glutaraldéhyde. Nous conservons le titre spécifique en anti chaîne lourde d'IgM et nous ne retrouvons pas de protéines humaines dans l'antisérum.
- Dans le cas où l'antisérum brut est contaminé par plusieurs types d'anticorps indésirables il peut être nécessaire de mettre en oeuvre plusieurs absorptions successives.

Lorsque l'antisérum a été rendu "spécifique", il est souvent utile de le clarifier et d'assurer sa stabilité.

La clarification est réalisée principalement par délipidation : précipitation des lipoprotéines par l'eau distillée ou par le fréon. Parfois, nous n'utilisons que les immunoglobulines de l'antisérum après les avoir fractionnées par les procédés classiques.

La stabilisation est obtenue au moyen d'agents chimiques : azide de sodium, merthiolate, glycérol. Le stockage se fait le plus souvent pour les périodes longues, en congélation à basse température.

Ayant obtenu un antisérum clair, stable et "spécifique", nous le soumettons encore, suivant l'utilisation à laquelle il est destiné, à des opérations particulières.

- Pour I.D. et E.I.D., le titre en anticorps spécifique est ajusté par mélange de plusieurs antisérums. Ce mélange est éventuellement suivi d'une précipitation des immunoglobulines.

- Pour ImmunoNéphélémétrie, il est nécessaire d'ajuster le titre par mélange de plusieurs sérums mais le critère principal est la grande clarté optique.

- Pour IDR le titre doit être mesuré avec le maximum de précision . En outre, lors de la préparation des plaques, nous devons assurer un mélange parfaitement homogène de l'antisérum dans le gel d'agarose.
- Pour IF et ELISA le traitement est plus complexe. Il comporte :
 - . une purification des immunoglobulines par précipitation au sulfate d'ammonium suivie d'une élimination du produit utilisé, ou par chromatographie d'affinité ;
 - . un couplage du marqueur (enzyme ou isothiocyanate de fluorescéine) aux anticorps dans des proportions précises ;
 - . l'élimination du marqueur en excès et des molécules hypermarquées par chromatographie sur DEAE-cellulose.

III) LES ANTIGENES

La pureté et l'ensemble des qualités de l'antigène utilisé conditionnent la qualité de l'antisérum obtenu.

- Origine de l'antigène : dans le cas des sérums anti protéines humaines, l'antigène est extrait des tissus dans lesquels il est présent en plus grande quantité : plasma, sérum, muscles ou organes divers suivant les cas. Nous cherchons à disposer d'un pool le plus large possible pour que l'antigène préparé représente au mieux les variétés existantes de la molécule.

- Purification : une molécule est caractérisée par sa masse moléculaire, sa forme, son point isoélectrique, sa composition en acides aminés, en résidus glucidiques ou lipidiques. Toutes ces constantes sont prises en considération pour la purification. Les méthodes les plus utilisées sont :

- . la précipitation sélective
 - par les sels à différents degrés de saturation (relargage)
 - par l'anticorps correspondant d'autant que le complexe formé peut parfois être directement utilisé pour l'immunisation.
- . la chromatographie
 - filtration en gel, échange d'ions, affinité suivant les cas.

.../...

. l'électrophorèse préparative : en particulier sur gel de polyacrylamide.

- Contrôle : les différentes étapes de la purification sont contrôlées à l'aide de méthodes physico-chimiques et immuno-chimiques.

. Méthodes physico-chimiques : encombrement moléculaire, point isoélectrique, nature des résidus.

. Méthodes immuno-chimiques : en gel d'agarose, immuno-diffusion simple ou double, électro-immunodiffusion de LAURELL, immunoélectrophorèse selon GRABAR et WILLIAMS et immuno-électrophorèse bidimensionnelle qui renseignent sur l'importance des contaminants.

IV) LES METHODES D'IMMUNISATION ET DE CONTROLE DE L'IMMUNISATION

En matière de protocoles, force nous est de constater que les publications sont généralement peu explicites et très incomplètes sur le sujet. De plus, selon l'antigène (8) - (35) ou du moins en fonction de ses principales caractéristiques physico-chimiques, le protocole de l'immunisation doit être modifié. De même, nous devons tenir compte de la qualité de l'antisérum que nous désirons obtenir (17) - (24) - (27).

Sur lapins ou cobayes les protocoles les plus divers sont mis en jeu. Toutes les voies d'injections sont citées et certains expérimentateurs utilisent encore la voie intra-dermo-plantaire qui est particulièrement et, pensons-nous, inutilement cruelle.

Sur les ovins ou les caprins les protocoles les plus précis décrits (7) - (8) indiquent des injections intramusculaires ou intraveineuses.

L'antigène utilisé est, en général, en solution dans un milieu isotonique éventuellement tamponné. Cette solution peut être utilisée telle que, ou plus souvent mélangée avec des substances adjuvantes.

Le but des adjuvants est d'augmenter la réponse immunitaire de l'animal par différents moyens (22).

- Stimulation des cellules macrophagiques chargées de capter l'antigène, création d'un granulome.

- Ralentissement de l'élimination de l'antigène.
- Stimulations non spécifiques des cellules immuno-compétentes.

Nous pouvons utiliser différents produits plus ou moins chimiquement définis. Citons le tapioca, l'alun de potassium, le phosphate de calcium, l'hydroxyde d'alumine et surtout l'adjuvant de FREUND (13) - (14).

On utilise deux types d'adjuvants de FREUND. La formule "complète" est composée d'une huile minérale dans laquelle sont mises en suspension des Mycobactéries tuées et un agent émulsifiant: le monooléate de mannitol. On l'utilise en mélangeant la préparation d'antigène dans des proportions variables avec l'adjuvant et en émulsionnant fortement par une agitation énergétique. L'émulsion obtenue doit avoir une consistance ferme et être stable.

La formule est dite "incomplète" lorsqu'elle ne contient pas les Mycobactéries. Cet adjuvant incomplet est utilisé pour les injections de rappel dans les mêmes conditions que l'adjuvant complet. Il ne provoque pas de sensibilisation aux Mycobactéries. La présence des corps microbiens provoque une stimulation non spécifique de tout le système réticulo-histiocytaire. Elle provoque aussi un état d'hypersensibilité retardée qui peut être néfaste pour la survie des animaux en cas d'utilisation répétée. Les caprins, au contraire des lagomorphes, sont très sensibles à ce phénomène.

C'est pourquoi la mise en évidence (11) de l'activité immuno-stimulante d'une molécule chimique simple, isolée de la paroi des Mycobactéries, a fait naître l'espoir de ne plus se heurter aux problèmes de la sensibilisation des animaux en immunisation. Malheureusement, ce produit: le Muramyl dipeptide ou MDP, dont le nom complet est N-acétyl muramyl-L-alanyl-D-isoglutamine, et dont nous savons faire la synthèse, reste très coûteux ce qui limite son utilisation.

La quantité de protéine nécessaire pour mener à bien une immunisation est variable suivant la taille de la molécule. Suivant les cas, et pour une injection, nous utilisons de quelques microgrammes à quelques milligrammes. Les faibles doses, tout en restant immunogènes, ont l'avantage de réduire l'effet des contaminants éventuellement encore présents dans l'antigène. Il en va de même pour l'utilisation d'immuns-complexes comme

antigène d'immunisation.

Le rythme d'administration a aussi une influence et les injections sont en général répétées à des intervalles allant d'une semaine à plusieurs mois.

Un artifice immunologique a pu être utilisé pour la production d'antisérums plus spécifiques (7) - (20) - (21) - (25) - (26) - (48). Il consiste à mettre à profit l'état de tolérance immunitaire qui existe chez un animal auquel un antigène a été administré à dose élevée, soit "in-utero", soit à la naissance. En effet, dans le cas des immunoglobulines, nous pouvons créer un état de tolérance vis-à-vis des chaînes légères puis immuniser avec des IgM entières et obtenir un antisérum spécifique des chaînes μ .

Les résultats de l'immunisation sont suivis à l'aide de prises de sang régulières. Le sérum ainsi obtenu, est soumis aux mêmes techniques que celles mises en jeu pour le contrôle de l'antigène. Nous nous assurons ainsi de la spécificité, du titre, et de l'affinité des anticorps produits.

Le titre est suivi selon la technique de BECKER en IDR (5). Nous coulons sur une plaque de verre un gel d'agarose contenant un pourcentage connu de sérum à titrer. Des puits sont creusés dans le gel après solidification. Nous déposons dans les puits des volumes connus de plusieurs dilutions de l'antigène correspondant. Après diffusion, nous mesurons le diamètre des anneaux de précipitation. La pente de la droite obtenue, en portant sur un graphique en abscisses le carré des diamètres mesurés et en ordonnées les concentrations en antigène, est directement proportionnelle au pouvoir précipitant, donc au titre de l'antisérum.

V) SCHEMA DE PRINCIPE : LA PREPARATION DES ANTISERUMS (27)

voir schéma n° 9 page suivante.

B) MISE EN PLACE D'UNE CHEVRERIE DE PRODUCTION D'ANTISERUMS

Ce sont essentiellement des facteurs économiques et pratiques, dans le cadre industriel où nous travaillons, qui ont orienté les choix que nous avons eu à faire.

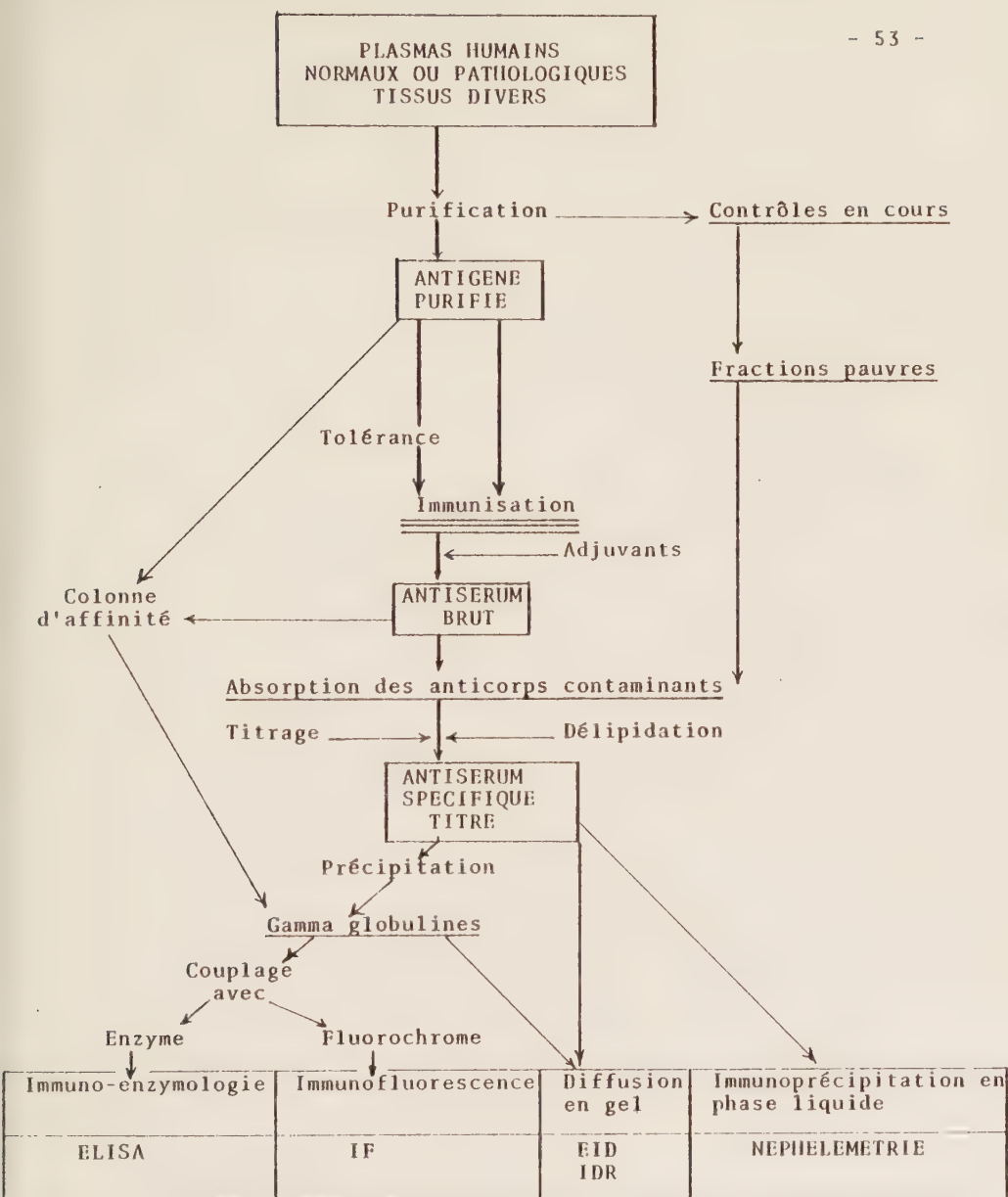


Schéma n° 9 : PREPARATION D'UN SERUM ANTI-PROTEINE HUMAINE (27)

En effet, les caprins ayant été retenus en tant qu'espèce utilisable, il restait un certain nombre de choix importants à faire.

I) CHOIX DES ANIMAUX : AGE ET GENRE

Nous avons tout d'abord pensé pouvoir utiliser des chèvres de réforme achetées chez des éleveurs après un contrôle général de l'élevage et un contrôle sérologique individuel. Ces contrôles avaient pour but de préserver l'animalerie où nous hébergions ces animaux d'un apport de germes pathogènes et surtout des maladies contagieuses. Nous ne pouvions disposer le plus souvent que d'animaux relativement âgés et au passé plus ou moins bien connu. En outre, il est plusieurs fois arrivé qu'elles ne supportent pas le choc de l'immunisation et qu'elles meurent après les premières injections.

Par ailleurs, nous avons aussi remarqué une relation défavorable entre les périodes d'activité sexuelle ou de gestation et la qualité de la réponse en anticorps. Une chèvre s'étant trouvée pleine à notre insu au moment de l'achat, les premières injections provoquèrent un avortement et par la suite, malgré une période de repos suivie de nombreuses stimulations antigéniques, il nous a été impossible d'obtenir un taux d'anticorps utile sur cet animal.

A la suite des ces différentes expériences décevantes, nous avons pris la décision de n'utiliser que des animaux jeunes. Pour ne pas risquer des interférences avec les cycles sexuels des femelles pourtant réputées meilleures "répondeuses", il a été décidé de n'utiliser que des mâles castrés âgés de 10 à 18 mois au moment du début de l'immunisation, ce qui en plus supprime les problèmes d'agressivité et d'odeur, facilitant par la même occasion, l'entretien et les nombreuses manipulations nécessaires.

II) CHOIX DES METHODES D'ELEVAGE

Le caractère nettement saisonnier des cycles des chèvres dans notre région et les habitudes des éleveurs qui acceptaient de travailler avec nous, ont fait qu'il ne nous a pas été possible de trouver les animaux dont nous avons besoin en qualité et en nombre correspondant. Force nous a donc été d'élever ces

animaux nous-mêmes en les achetant à l'âge où ils sont le plus souvent vendus pour l'abattage.

Le problème était donc d'élever des cabris mâles de 15 jours jusqu'à environ un an en définissant la meilleure période pour la castration. Nous nous sommes inspirés pour cela des "Proceedings" d'un séminaire de la "Sheep Veterinary Society" tenu à Royal Tunbridge Wells le 16 mars 1978 (50).

Après accord de l'éleveur le protocole suivant est en général suivi, sauf cas particulier que nous exposerons plus loin.

Dès la naissance de chevreaux mâles qu'il ne destine pas à la reproduction, l'éleveur nous prévient. Il s'agit, le plus souvent, d'un éleveur possédant à lui seul le nombre suffisant de chèvres en reproduction pour nous assurer la fourniture de tous les cabris dont nous avons budgété l'achat et l'élevage. Quand ces cabris ont reçu le colostrum et sont "démarrés" avec le lait de leur mère, c'est-à-dire à l'âge de 7 à 14 jours, pour regrouper les opérations de transport et de castration, et ne faire qu'un seul lot d'élevage, nous les installons dans les locaux que nous avons préparés à cet effet.

Il s'agit d'une petite écurie d'environ 20 m² dans un vieux bâtiment. Elle est équipée d'une machine à allaiter comportant une réserve d'eau chaude (45°C), une trémie de lait en poudre, un bol de mélange d'un demi litre suspendu à un contacteur commandant un mélangeur, un doseur de poudre ajustable et une vanne d'alimentation en eau. Le bol est lui-même relié par des tubulures souples à des tétines disposées à une hauteur convenable en fonction de la taille des cabris. En plus, dès leur arrivée dans ce local, les animaux ont à leur disposition et en permanence du foin de pré de qualité, des granulés fins formule "pré-sevrage" et de l'eau fraîche dans un abreuvoir à niveau constant. Le local est tempéré à 15°C par un système de chauffage électrique avec thermostat d'ambiance et éclairé pendant environ 14 h/24. Généralement, l'adaptation à ce nouveau mode d'alimentation est d'autant plus rapide que les sujets sont moins âgés et qu'ils ont déjà reçu au préalable le même lait artificiel que celui utilisé dans la machine. Le plus souvent deux ou trois tétées dirigées par une personne habituée sont suffisantes. L'alimentation mixte et le début de la rumination sont alors très

rapides. Nous avons personnellement observé des cabris de 15 jours en train de ruminer. Cette alimentation mixte "ad libitum" est maintenue pendant 8 à 10 semaines. Le sevrage peut alors être pratiqué brutalement quand les animaux ont atteint l'âge de trois mois. Ils sont maintenus encore un mois dans le même local, puis sont mis au parc avec leurs aînés.

Pour environ 80 boucs castrés et une dizaine de moutons utilisés dans le même but (pour la production d'autres antisérums) nous disposons d'un parc d'environ 2 hectares, vallonné et traversé par un ruisseau et supportant une végétation variée. Le tiers environ est en prairie permanente, le reste étant en bois de pins avec un taillis de chênes et des buissons de ronces et de bruyères.

Ce parc communique directement et en permanence avec une écurie d'environ 80 m². Les animaux peuvent s'y mettre à l'abri à leur guise.

La clôture a longtemps été un problème et une cause de soucis du fait de l'indépendance de caractère et de l'astuce de ces animaux. Une clôture en grillage "Ursus" de 90 centimètres de haut surmontée d'un fil barbelé à 1,10 mètre n'étant absolument pas "étanche", soit qu'ils sautent par-dessus en se blessant parfois, soit qu'ils traversent après en avoir patiemment écarté les fils verticaux. L'adjonction d'un ou deux rangs de fils électrifiés du type habituel a été aussi un échec, les animaux munis de cornes s'en étant servis après s'être rapidement aperçus qu'elles constituent un outil isolant !

La solution a consisté en l'édification d'une clôture de grillage en fils de 3 millimètres de diamètre et de 1,75 mètre de haut, tendue sur trois rangs de fils de fer barbelés, le premier étant au ras du sol.

Notre calendrier d'interventions et de vaccinations, établi après quelques tâtonnements, est le suivant :

- vaccinations associées contre les colibacilloses, les pasteurelloses, les salmonelloses et les entérotoxémies à l'aide de stock-vaccins à l'âge de trois semaines avec une injection de rappel à l'âge de huit semaines.

- Prophylaxie des infestations vermineuses réparties au cours de l'année en fonction des périodes pluvieuses.
- Traitement éventuel des coccidioses par des sulfamides.
- Soins classiques des pieds avec parrage régulier des onglons et passage dans un pédiluve contenant une solution antiseptique (sulfate de zinc ou formol dilué).
- La castration est pratiquée par voie non sanglante à la pince, par écrasements successifs des deux cordons testiculaires. Au début, elle était pratiquée à l'âge de trois mois, mais nous nous sommes rendus compte qu'à cet âge c'était un stress important qui bloquait la croissance des animaux pendant longtemps.

Nous la pratiquons maintenant dès la mise en place des animaux dans l'élevage et nous observons des croissances plus régulières.

- Un autre problème : celui de l'identification des animaux. En effet, il est primordial pour nous de pouvoir être certains de l'animal sur lequel nous travaillons et ceci parfois dès ses premiers jours de vie. Nous avons donc élaboré un système de fiches d'identification qui nous permettent de reconnaître nos animaux individuellement et de suivre les divers événements ou opérations qui intéressent chacun. (Tableau n°10 page 61) Chaque fiche individuelle porte un signalement succinct de l'animal avec les signes particuliers et le numéro qui lui est attribué. Ce même numéro est tatoué le plus tôt possible dans l'oreille droite du cabri et inscrit à l'encre indélébile sur une plaque en matière plastique qui est fixée dans son oreille gauche quand il atteint l'âge de 6 mois.

Il peut sembler illogique de vacciner des animaux destinés à être des producteurs d'antisérums. C'est ce que nous pensions au début de notre expérience. En fait, notre élevage n'étant pas dans des conditions sanitaires parfaites, une épidémie de pasteurellose nous a contraints à réviser cette théorie et à établir le programme décrit. Il nous semble préférable d'utiliser des animaux vaccinés plutôt que d'en être à court ou de ne disposer que de sujets faibles ou déficients du fait de maladies latentes ou d'infestations parasitaires importantes.

.../...

III) PROTOCOLE D'IMMUNISATION CHOISI

Nous avons indiqué plus haut que dans certains cas particuliers, où nous avons besoin d'une très grande spécificité de l'antisérum, nous utilisons des animaux rendus tolérants. Nous allons maintenant exposer succinctement les modalités de l'induction de la tolérance immunitaire.

Puis nous exposerons le protocole d'immunisation mis en oeuvre.

1) Induction de l'état de tolérance

Ceci nécessite, soit d'avoir son propre troupeau de femelles en reproduction, soit une collaboration étroite avec un éleveur. La tolérance immunitaire est obtenue en injectant par voie intra-veineuse une solution d'antigène au cabri le plus rapidement possible après la naissance. Il ne semble pas que le fait que le cabri ait bu ou non le colostrum préalablement à cette injection soit important pour la réussite de la manipulation. A l'opposé, la qualité du produit tolérogène et surtout de la dose administrée ainsi que le rythme des réinjections ont un rôle déterminant. Une attention particulière doit être portée aux injections de stock-vaccins adjuvés pendant cette période. Il semble, en effet, qu'une telle vaccination pratiquée en cours d'induction de tolérance nuise à l'établissement de celle-ci. Ce n'est que lorsque les animaux ont atteint l'âge d'un an environ que nous commençons l'immunisation.

2) Protocole d'immunisation

Pour des raisons évidentes de commodité et de planification du travail nous avons cherché à définir un protocole standard d'immunisation qui puisse être mis en oeuvre avec le minimum de modifications et quelque soit l'antigène en cause.

Ce protocole consiste en une alternance d'injections et de prises de sang pour contrôle de l'activité du sérum. Dès lors que ces contrôles (cf plus haut A 2) indiquent une qualité correspondant aux besoins, les prélèvements de production sont commencés.

.../...

a) injections

Elles sont faites par voie intra-dermique. L'émulsion, solution antigénique plus adjuvant de FREUND complet ou incomplet, est contenue dans une seringue à usage unique munie d'une aiguille courte mais d'un diamètre suffisant pour ne pas avoir à exercer une pression trop forte. Une injection consiste en fait en une série de 15 à 20 points intra-dermiques répartis à environ 5 centimètres les uns des autres sur la peau préalablement tondue. Ces points doivent être plus espacés lors de la première série (en adjuvant complet de FREUND) que lors des séries suivantes. Ceci en raison du volumineux granulome qui apparait à chaque point du fait de la présence des Mycobactéries.

En raison de la sensibilité de l'espèce aux Mycobactéries, seule la première série (dite à jour 0) est administrée en adjuvant complet ; les séries suivantes sont injectées en adjuvant incomplet.

Exceptionnellement et pour stimuler plus énergiquement un animal dont la réponse après 6 à 8 séries d'injections de rappel est jugée insuffisante, nous prenons le risque de faire une série d'injections secondaires en adjuvant complet.

Parfois nous utilisons la voie sous-cutanée et même la voie intra-musculaire. Cependant, nous évitons autant que possible ces voies qui ont l'inconvénient de provoquer des abcès volumineux pouvant gêner considérablement les animaux sans apporter d'amélioration sensible sur la qualité de la réponse obtenue. Nous avons aussi essayé les injections par voie intra-ganglionnaire. Le ganglion préscapulaire étant facilement repéré et immobilisé. Cette voie d'injection n'a pas, non plus, répondu à nos espoirs. Aussi nous limitons-nous maintenant presque exclusivement à des injections intra-dermiques en multi-points.

b) prélèvements

Les prélèvements de sang, quelque soit le volume désiré, sont toujours réalisés à la veine jugulaire après tonte du revêtement pileux et désinfection de la zone de ponction à l'alcool iodé. Par précaution, pour éviter les risques de mélange et d'apport d'anticorps indésirables,

tout le matériel utilisé est à usage unique.

Le tableau n° 10 est une reproduction de la fiche qui nous permet de suivre un animal tout au long de sa carrière.

IV) CHOIX DES METHODES DE RECOLTE (DE PRODUCTION)

Dès lors que les contrôles effectués sur les prélèvements de faible volume sont satisfaisants, plusieurs possibilités s'offrent à nous pour récolter des quantités importantes de sérum :

- saignée totale après anesthésie générale : cela nous permet de récolter environ 3 ou 4 litres de sang qui, après coagulation et centrifugation, donnent 1,5 à 2 litres de sérum. Cette méthode, si elle a l'avantage de conduire à un lot unique d'antisérum, donc de réduire l'incidence des opérations de contrôle et de traitement, présente en contrepartie l'inconvénient d'être définitive et limitée quant au volume produit par un animal. Aussi avons-nous cherché à augmenter les quantités de sérum obtenues de chaque animal toutes les fois qu'il n'est pas nécessaire, pour des motifs qualitatifs, d'avoir recours à la saignée totale.

- Saignées partielles itératives : en fonction de l'âge du sujet et de ses possibilités de récupération, nous lui faisons subir des saignées répétées à intervalles plus ou moins rapprochés (48 heures à 1 semaine). Le volume prélevé à chaque fois étant ajusté pour permettre le maintien d'un bon état général et en particulier de l'hématocrite dans des limites normales (minimum 25 %).

Toutefois, il se peut que les volumes de sérum ainsi récoltés soient encore jugés insuffisants. Dans ce cas, au lieu de recueillir le sang dans des flacons de verre sec et sans anticoagulant pour en extraire le sérum, il est possible de le récolter dans un flacon contenant une solution anticoagulante à base de citrate de sodium puis de le centrifuger pour obtenir du plasma, lequel peut ensuite être utilisé tel que ou bien après transformation en sérum par coagulation. L'avantage de ce procédé réside essentiellement dans le fait que le rendement en plasma est supérieur à celui en sérum pour un même volume de sang prélevé. Toutefois le plasma est plus dilué donc son taux d'anticorps est inférieur

Signalement : - cornes :
 - barbillons :

- marques :
 - couleur :

- 61 -

I - CODE DE L'ANIMAL

N° d'immunisation de l'Ag considéré				Code de l'antigène								Code espèce		Numéro de l'animal		

II - DONNEES CLINIQUES

- race :
 - sexe :
 - date de naissance :

- fournisseur :
 - date d'arrivée à
 bioMérieux

Chronologie		injection		Prélèvement de sang partiel et total		TITRE	Observations diverses
Jour	Date	émulsion mg Ag-voie	autre quant.-voie	Mode	Volume		
J							
J							
J							
J							
J							
J							
J							
J							
J							
J							
J							
J							
J							
J							
J							
J							
J							
J							
J							
J							
J							

Tableau n° 10 : FICHE INDIVIDUELLE

à celui du sérum.

Ce mode de récolte reste néanmoins limité par le fait que l'hématopofèse demande en moyenne trois semaines. Il était donc intéressant de tenter de mettre en oeuvre la technique de plasmaphérèse pour augmenter encore les volumes produits par un seul animal.

- Plasmaphérèse : Schématiquement la plasmaphérèse consiste à récolter le sang dans un récipient contenant une solution anti-coagulante isotonique (citrate de sodium à 4 %, solution CPD, solution ACD ou parfois héparine). Le sang ainsi rendu incoagulable est ensuite centrifugé, le plasma surnageant est récupéré tandis que le culot globulaire est réinjecté au donneur soit tel que, soit remis en suspension dans un soluté physiologique.

Un tel procédé a l'avantage de ne pas gaspiller les éléments sanguins figurés du donneur et donc de permettre des prélèvements de plasma plus importants. En effet, bien que chez l'homme les volumes prélevés soient limités à 10 à 12 litres par individu et par an, nous nous sommes rendus compte que les capacités de restauration et de synthèse protéique des caprins sont très nettement supérieures. Par exemple, un bouc castré pesant 70 kilogrammes nous a donné en trente jours, soit 13 séances de 800 ml de plasma chacune, 10 litres de plasma à taux de protéines totales constant et dont le titre en anticorps spécifiques, mesuré selon la méthode BECKER en IDR, est resté lui aussi constant. Cet animal s'est en outre maintenu en parfait état général pendant toute cette période et a subi sans dommages plusieurs autres séances identiques. Actuellement nous ne pratiquons plus que cette méthode de récolte. Pour cela nous utilisons du matériel plastique à usage unique identique à celui qui est utilisé chez l'homme dans les centres de transfusion sanguine. Les plasmas ainsi récoltés subissent ensuite les diverses étapes de préparation qui ont été décrites plus haut.

.../...

C) EXEMPLES DE PRODUCTION

Nous allons, dans ce dernier paragraphe, exposer sur deux exemples les résultats que nous avons obtenus. Le premier présente l'historique et les taux d'un animal ayant été rendu tolérant. Le second, ceux d'un autre plus jeune, et simplement élevé sans tolérance.

- Exemple I

Animal n° 1 anti IgM humaine

- Né à bioMérieux le 1er mars 1976 d'une chèvre de réforme achetée "présumée vide" trois mois plus tôt ; élevé sous la mère.

- Induction de la tolérance immunitaire aux IgG humaines : du jour de la naissance jusqu'à trois mois révolus, une injection hebdomadaire par voie intra-veineuse de Y globulines humaines placentaires (GAMMA 16 N.D.) diluées. Le contrôle du sérum début octobre 1976 ne met en évidence aucun arc en IEP vis-à-vis d'un sérum humain normal.

- Immunisation : début, le 19 octobre 1976. Injections intramusculaires d'une solution d'IgM purifiées émulsionnées dans de l'adjuvant incomplet de FREUND, 4 fois à 15 jours d'intervalle, puis deux rappels espacés de deux mois. Le titre n'étant toujours pas satisfaisant à partir du 3 mars 1977 nous avons pratiqué trois séries d'injections intra-dermiques espacées de quinze jours.

Première plasmaphérèse le 19 avril 1977

La dernière a été faite le 24 juillet 1979 après des injections de rappel. Au total cet animal a donné 40 litres de plasma ou de sérum en 26 mois.

Le graphique n°2 indique l'évolution de son taux d'anticorps spécifiques anti IgM pendant la période de production allant de novembre 1977 à juillet 1979.

- Exemple II

Animal n° 23 anti CRP humaine

- Né le 7 mars 1977 chez un éleveur local. Elevé par nous selon le système décrit plus haut.

- Immunisation : début le 31 mars 1978. La CRP (C Reactive Protein) est une protéine n'apparaissant que dans le sérum de patients souffrant de phénomènes inflammatoires. Quatre séries d'injections intra-dermiques espacées d'un mois, la première avec adjuvant complet, les suivantes avec adjuvant incomplet. Premier contrôle après six semaines, le sérum est contaminé par des anticorps indésirés qui devront être absorbés.

Première plasmaphérèse: le 5 septembre 1978.

A ce jour cet animal a donné 35 litres de plasma et il reste en production.

Le graphique n° 3 indique l'évolution de son taux d'anticorps spécifiques anti CRP humaine du 5 septembre 1978 au 26 février 80.

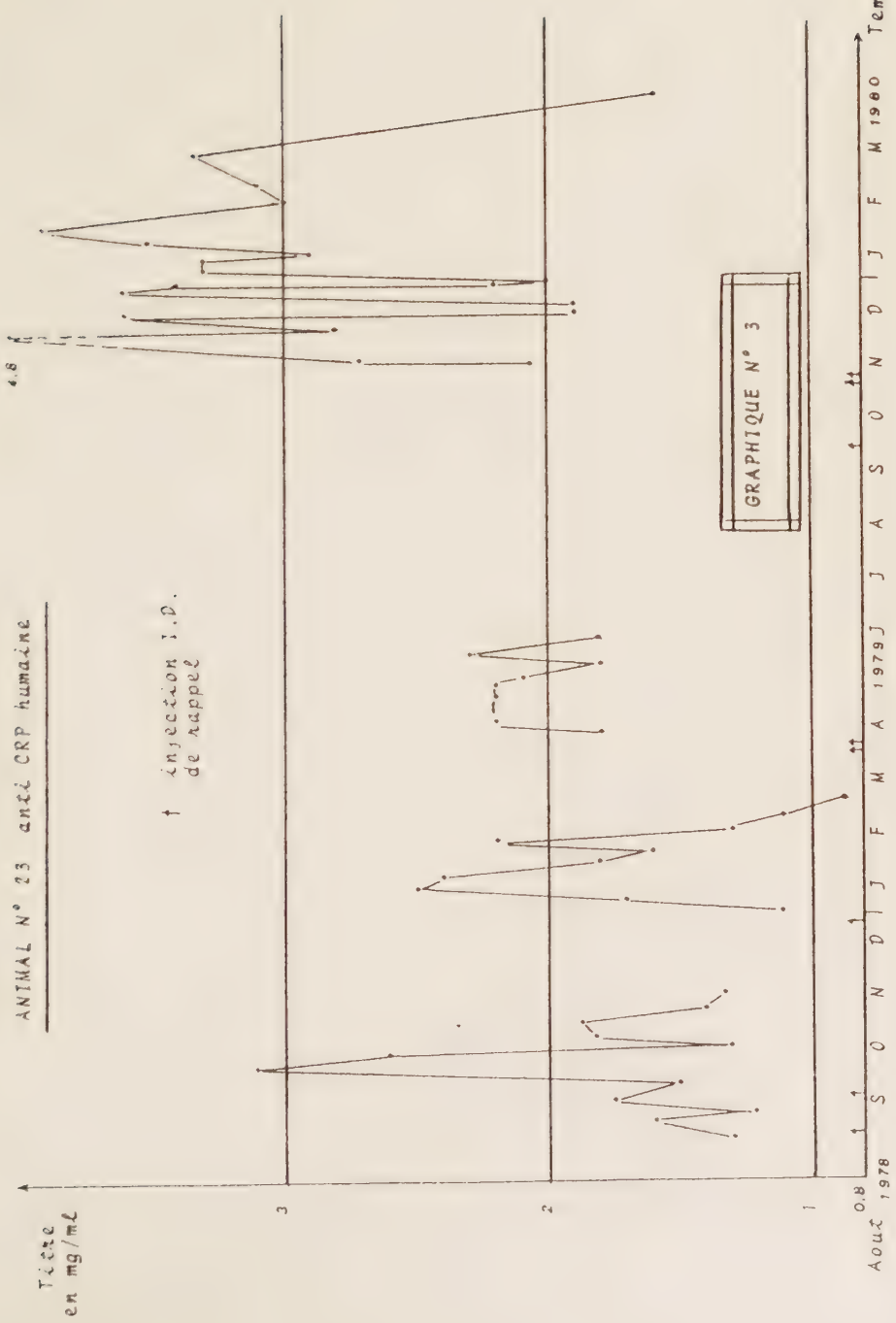
Il serait fastidieux de multiplier de tels exemples. Précisons cependant que nous avons aussi connu des échecs divers.

- L'induction de la tolérance par injections intra-veineuses répétées de solutions protéiques a parfois entraîné des réactions violentes de type anaphylactique allant jusqu'à la mort du sujet par spasme bronchique.

- Certains animaux ont réagi à l'inverse de nos espérances et ayant produit des anticorps dirigés contre le "tolérogène" ont dû être éliminés.

- L'état de tolérance ainsi créé ne résiste que temporairement à l'injection d'un antigène parfois contaminé par le tolérogène et administré avec de l'adjuvant complet. Il ne s'agit donc pas d'un procédé miracle, il a cependant un intérêt certain pour quelques cas particuliers.

- Tous les animaux ne répondent pas de façon uniforme. Il est quelquefois nécessaire de savoir attendre plusieurs mois avant de réformer un mauvais répondeur. Certains sujets ne réagissent que peu ou pas du tout. Il est donc souvent utile de lancer une immunisation sur au moins deux ou trois animaux à la fois.



CONCLUSIONS

Cette étude avait deux buts :

- préciser l'état actuel de nos connaissances sur le système immunitaire de l'espèce caprine.
- exposer les résultats que nous avons obtenus sur des caprins producteurs d'antisérums.

Par rapport aux mammifères supérieurs, l'espèce caprine ne présente pas d'originalité particulière quant à l'organisation de son Système Immunitaire.

Il est toute fois intéressant de remarquer que :

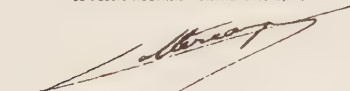
- 1) parmi les espèces domestiques, c'est l'espèce caprine qui possède le taux le plus élevé de gamma globulines (30,6% des protéines sériques totales).
- 2) Les principales, sinon les seules, Ig contenues dans le colostrum sont des IgG, à l'inverse de ce qui se passe pour les autres ruminants.

L'espèce caprine est particulièrement sensible aux "chocs vaccinaux". Pour cette espèce, plus encore que pour toute autre, la vaccination doit être effectuée avec le plus grand soin en tenant compte de l'état physiologique de l'animal. Enfin les caprins sont d'excellents producteurs d'antisérums.

Cela est dû à plusieurs facteurs :

- facilité de manipulation, aptitude au dressage.
- capacité de synthèse protéique importante.
- limpidité naturelle du sérum.
- qualité de la Réponse Immune.

Vu :
LE DIRECTEUR
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.


LE DIRECTEUR

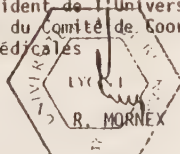
LE PROFESSEUR RESPONSABLE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire.


LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 24 MARS 1981 19

Le Président de l'Université LYON I,
Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales



- 1 - AALUND O.
Immune response of sheep, goats, cattle and swine.
In Immunity to animal parasites. Edited by E.J.L. Soulsby
Academic Press (1972) 1 - 31.
- 2 - AALUND O. et coll.
Proposed nomenclature for the immunoglobulins of the domesticated
Bovidae : cattle (*Bos taurus*), sheep (*Ovis aries*), goats (*Capra
hircus*).
Canad. Journ. of Comp. Med. (1971) 35, 346 - 348.
- 3 - ABDOU N.
Bone marrow, the bursa equivalent in man.
Sciences (1972), 175, 446 - 448.
- 4 - BARONE R.
Anatomie comparée des mammifères domestiques.
Tome 3eme Splanchnologie. Foetus et ses annexes. Fascicule II
Laboratoire d'anatomie de l'ENVL éditeur (1978) .
- 5 - BECKER W.
Determination of antisera titers using the single radial
Immunodiffusion method. Immunochemistry (1969) 6, 539 - 546.
- 6 - BLIN P.C.
Croissance post-natale et involution du thymus chez les
mammifères domestiques.
Rec. Med. Vét. (1973), 149, 301.
- 7 - CARTER B.G., CINADER B.
Some experiments on acquired immunological tolerance in
the goat.
Ann. New York. Acad. of Sciences (1960), 87, 364 - 382.
- 8 - CIUPERSCU D.D.
Production of monospecific goat antisera to sheep IgG₁ and
IgG₂ immunoglobulins.
Immunology (1976), 30, 59 - 61.

- 9 - DAVIDSON I.
Testing veterinary vaccines.
Vet. Rec. (1975), 97, 389 - 392.
- 10 - DELACROIX D., VAERMAN JP.
Simple purification of goat IgG₁ and IgG₂ subclasses by chromatography on protein A-Sepharose at various pH.
Molecular immunol. (1979), 16, 837 - 840.
- 11 - ELLOUZ F., ADAM A., CIORBARU R. and LEDERER E.
Biochem. Biophys. res. Comm. (1974), 59, 1317 - 1325.
- 12 - FENSTEIN A., HOBART M.J.,
Structural relationship and complement fixing activity of sheep and other ruminant immunoglobulin G subclasses.
Nature (London) (1969), 223, 950 - 952.
- 13 - FREUND J.
Some aspects of active immunisation.
Am. Rev. Microbiol. (1947), 1, 291.
- 14 - FREUND J.
The effect of paraffin oil and Mycobacteria on antibody formation and sensitization.
Am. J. Clin. Path. (1951), 21, 645 - 656.
- 15 - GIVOL D., HURWITZ E.
Goat immunoglobulin G. Peptide chains and terminal residues.
Biochem. J. (1969), 115, 371 - 375.
- 16 - GORDON J., SMITH J.L.
Immunoglobulin synthesis by neoplastic cells : models of a clonal transition from IgM to IgG synthesis.
J. Clin. Pathol. (1980), 33, 539 - 554.
- 17 - HARBOE N., INGILD A.
Immunisation, isolation of immunoglobulins, estimation of antibody titers.
Scand. J. Immuno. (1973), 2, sup. I, 161 - 164.
- 18 - HOLMAN H.H. and DEW S.M.
The blood picture of the goat. I - The two years old female goat.
Res. Vet. Sciences (1963), 4, 121.

- 19 - HOOD L., GRAY W.R., SANDERS B.G. and DREYER W.J.
Light polypeptide chain evolution.
Cold Spring Harbour Symposium (1967), 32, 133 - 146.
- 20 - HUMPHREY J.H.
Immunological tolerance : introduction.
Brit. Med. Bulletin (1976), 32, 99 - 100.
- 21 - HUMPHREY J.H.
Some reflections on principles and mechanisms of immunological tolerance.
Brit. Med. Bulletin (1976), 32, 182 - 184.
- 22 - JOLLES, PARAF A.
Chemical and biological basis of adjuvants.
Springer Verlag (1973).
- 23 - KAECKENBECK A., COLINET G., SHOENAERS F.
Evolution de l'intestion du veau nouveau-né à résorber les anticorps apportés par le colostrum.
Ann. Med. Vét. (1961), 105, 198 - 205.
- 24 - KRØLL J., ANDERSEN M.M.
Specific antisera produced by immunisation with precipitin lines.
J. of Immunol. Meth. (1976), 13, 125 - 130.
- 25 - LAKE J.P., REED N.D.
Characterisation of antigen-specific immunologic paralysis induced by single low dose of Polyvinylpyrrolidone.
J. of the Reticuloendoth. Society (1976), 20, 307 - 316.
- 26 - LISI (de) Ch.
Some mathematical problems in the initiation and regulation of the immune response.
Mathematical bioscience (1977), 35, 1 - 26.
- 27 - MANDRAND B.
Préparation des sérums anti-protéines humaines.
Rev. I. Pasteur Lyon (1979), 12, 9 - 18.

- 28 - MEISSONNIER E., JOIN-LAMBERT P., DEVISME P.
Dictionnaire des médicaments vétérinaires (1979).
Les éditions du point vétérinaire.
- 29 - MICUSAN V.V., BORDUAS A.G.
Papain hydrolysis of goat IgG immunoglobulins : a means of
subclass characterisation.
Immunochemistry (1975), 12, 345 - 347.
- 30 - MICUSAN V.V., BORDUAS A.G.
Biological properties of goat immunoglobulins.
Immunology (1977), 32, 373 - 382.
- 31 - MICUSAN V.V., BOULAY G., BORDUAS A.G.
The role of colostrum on the occurrence of immunoglobulin G.
subclasses and antibody production in neonatal goats.
Can. J. of Comp. Med. (1976), 40, 184 - 189
- 32 - MICUSAN V.V., BORDUAS A.G.
Preferential transport into colostrum of F_(c) fragment
derived from serum IgG₁ immunoglobulin in the goat.
Res. In Vet. Science (1976), 21, 150 - 154.
- 33 - MICUSAN V.V., FARAD A.
Propriétés immunochimiques et biologiques des immunoglobulines G
de la chèvre.
Ann. Immunol. (1977), 128 c, 181 - 182.
- 34 - MOTICKA E.J.
The non specific stimulation of immunoglobulin secretion
following specific stimulation of the immune system.
Immunology (1974), 27, 401 - 412.
- 35 - NIELSEN K.
Preparation of antisera to the μ chain of IgM.
J. of Immunol. Methods (1976), 11, 77 - 82.
- 36 - OUDAR J., RICHARD Y.
Le système immunologique du chien.
Rev. Méd. Vét. (1975), 1, 1 - 27.

- 37 - PAIHU J.J., MACH J.P.
Identification of secretory IgA, free secretory piece and serum IgA in the ovine and caprine species.
Immunochemistry (1970), 7, 679 - 686.
- 38 - PAYNE B.J. et coll.
Hematology of laboratory animals.
In Hand book of Lab. An.Science. E.C. Melby Jr. and M.H. Altman
C.R.C. Press. Vol. III, 383 - 463.
- 39 - POPOVICI D.G., MICUSAN V.V.
Cercetari asupra fractiunilor proteice din singele matern,
al noului nascut si din colostru la capre.
Studi. Cerc. Biochimie (1963), 6, 39 - 48.
- 40 - RELYVELD E.H., LEVADITI J.C., RAVISSE P.
Adjuvants minéraux.
Méd. et Mal. Inf. (1978), 8, 494 - 499.
- 41 - ROITT Ivan-M.
Essential immunology.
Third edition (1977), Blackwell scientif. Public.
- 42 - RWEYEMAM M.M.
Viral vaccines in Veterinary medicine.
Vet. Bull. (1970), 40, 73 - 82.
- 43 - SILVERSTEIN A.M.
Onthogeny of the immune response.
Science (1964), 144, 1423 - 1428.
- 44 - SMITH K.L.
Role of estrogen in the selective transport of IgG₁ into the mammary gland.
J. of Dairy Science (1971), 54, 1322 - 1323.
- 45 - STUART-HARRIS CH.
The principle and practice of immunisation
The Practionner (1975), 215, 285 - 293.

- 46 - THIELG A., DOWNEY M.

The development of the mammalian spleen with special reference to its hematopoietic activity.

Am. J. Anato. (1915), 28, 279.

- 47 - VALLEE H., RINJARD P.

Etude sur l'entérite hypertrophique des bovidés.

Rev. Gén. Méd. Vét. (1926), 35, 1 - 9.

- 48 - WEIGLER W.O.

Immunological unresponsiveness.

Adv. Immunol. (1973), 16, 61.

- 49 - WOLCOCK J.B.

Resistance to microbial infection. Vaccines in theory and practice.

Aust. Vet. J. (1973), 49, 307 - 317.

- 50 - X

The husband and health of goats. Proceeding of a seminar of the sheep veterinary society.

Royal Turnbridge Wells. March 16th 1978.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	4
PREMIERE PARTIE : ORGANISATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE	
A) SCHEMA GENERAL CHEZ LES MAMMIFERES SUPERIEURS.....	6
I) ORGANISATION GENERALE DU SYSTEME IMMUNITAIRE	6
1) Les éléments spécifiques.....	6
2) Les éléments non spécifiques.....	8
3) Les organes lymphoïdes	8
II) MECANISME DE LA REPONSE IMMUNE	8
B) ETAT DE NOS CONNAISSANCES SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE DE LA CHEVRE	12
I) ORGANES LYMPHOIDES ET LYMPHOCYTES	12
1) Organes lymphoïdes primaires	12
2) Organes lymphoïdes secondaires	14
3) Les lymphocytes de la chèvre	20
II) IMMUNOGENESE	20
1) Réponse humorale	22
2) Réponse cellulaire	25
3) Coopération des lymphocytes dans la réponse immunitaire ...	27
III) IMMUNITE COLOSTRALE	27
1) La barrière placentaire	27
2) Les anticorps colostraux seuls éléments immunitaires spécifiques transmissibles au jeune cabri	29

DEUXIEME PARTIE : IMMUNISATION PASSIVE ET ACTIVE DES CAPRINS

A) IMMUNISATION PASSIVE	35
B) IMMUNISATION ACTIVE	36
I) PRINCIPES GENERAUX	36
II) LES DIFFERENTS TYPES DE VACCINS	36
1) à germes vivants, virulents ou modifiés	36
2) à germes tués ou inactivés	37
3) antitoxines	37
C) IMMUNISATION MIXTE	38
D) LES VACCINATIONS DES CAPRINS	39
I) SENSIBILITE PARTICULIERE DE L'ESPECE	39
II) LES PRINCIPAUX VACCINS DISPONIBLES EN FRANCE	39

TROISIEME PARTIE : LES CAPRINS PRODUCTEURS D'ANTISERUMS

A) PRINCIPES GENERAUX DE L'HYPER-IMMUNISATION	46
I) LES RAISONS DU CHOIX DE L'ESPECE CAPRINE	46
II) LES ANTISERUMS RECHERCHES	47
III) LES ANTIGENES	49
IV) LES METHODES D'IMMUNISATION ET DE CONTROLE DE L'IMMUNISATION	50
V) SCHEMA DE PRINCIPE : LA PREPARATION DES ANTISERUMS	52
B) MISE EN PLACE D'UNE CHEVRERIE DE PRODUCTION D'ANTISERUMS ...	52
I) CHOIX DES ANIMAUX : AGE ET GENRE	54
II) CHOIX DES METHODES D'ELEVAGE	54
III) PROTOCOLE D'IMMUNISATION CHOISI	58
1) Induction de l'état de tolérance	58
2) Protocole d'immunisation	58
IV) CHOIX DES METHODES DE RECOLTE (DE PRODUCTION):	60

C) EXEMPLES DE PRODUCTION

EXEMPLE 1 : anti IgM humaine	63
EXEMPLE 2 : anti CRP humaine	63
CONCLUSIONS	67
BIBLIOGRAPHIE	68



